(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12)公表特許公報（Ａ）　(11)特許出願公表番号

特表2015-523331

（Ｐ２０１５－５２３３３１Ａ）

(43)公表日　平成27年8月13日(2015.8.13)

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード(参考)
Ａ０１Ｎ　43/50	(2006.01)	Ａ０１Ｎ	43/50	Ｒ	４Ｈ０１１
Ａ０１Ｎ　43/647	(2006.01)	Ａ０１Ｎ	43/647		４Ｊ００２
Ａ０１Ｎ　25/00	(2006.01)	Ａ０１Ｎ	25/00	１０２	
Ａ０１Ｎ　61/00	(2006.01)	Ａ０１Ｎ	61/00	Ｚ	
Ａ０１Ｐ　3/00	(2006.01)	Ａ０１Ｐ	3/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全75頁）　最終頁に続く

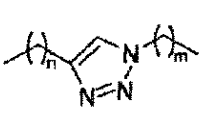
(21)出願番号　特願2015-511872(P2015-511872)
(86)(22)出願日　平成25年5月16日(2013.5.16)
(85)翻訳文提出日　平成27年1月13日(2015.1.13)
(86)国際出願番号　PCT/CA2013/000491
(87)国際公開番号　WO2013/173905
(87)国際公開日　平成25年11月28日(2013.11.28)
(31)優先権主張番号　61/648,167
(32)優先日　平成24年5月17日(2012.5.17)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/772,440
(32)優先日　平成25年3月4日(2013.3.4)
(33)優先権主張国　米国(US)

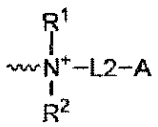
(71)出願人　507390251
ユニヴァーシティー　オブ　マニトバ
カナダ，　マニトバ　アール３ティー　５ヴィ４，　ウィニペグ，　ドレイク　センター　６３１
(74)代理人　100107456
弁理士　池田　成人
(74)代理人　100162352
弁理士　酒巻　順一郎
(74)代理人　100123995
弁理士　野田　雅一
(74)代理人　100148596
弁理士　山口　和弘

最終頁に続く

(54)【発明の名称】殺生物化合物及びその使用方法

(57)【要約】
単一分子中に互いに共有結合している２つの殺生物活性基を有し、一般式（Ｉ）を有する、殺生物活性のあるカチオン性Ｎ－ハラミン類似体。式（Ｉ）の化合物及びその前駆体は、物理的コーティング若しくは共有化学結合によって基材上に固定して表面が機能付与された溶液形態にすることも、又は材料に添加剤として加えて材料を殺生物性にすることもできる。本発明の化合物又は前駆体を含む殺生物溶液及び基材は、次いで、病原性微生物を不活化するのに使用することができる。Ｎ－ハラミン－Ｌ－ＱＵＡＴ（Ｉ）［式中、Ｎ－ハラミンは、環式又は非環式Ｎ－ハラミンであってよくであってよく、Ｌは、C_1～C_6アルキル、環式芳香族若しくは非芳香族環、エーテル、ケトン、又は他のいずれかの有機連結構造であり、ＱＵＡＴは、一般式（ＩＩ）を有する。
【選択図】　図１

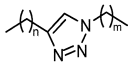




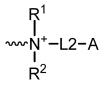
(II)

1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）：
Ｎ－ハラミン－Ｌ－ＱＵＡＴ　　（Ｉ）
［式中、
Ｎ－ハラミンは、環式又は非環式Ｎ－ハラミンであってよくであってよく、
Ｌは、Ｃ１～Ｃ６アルキル、環式芳香族若しくは非芳香族環、
【化１】

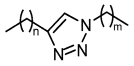


、エーテル、ケトン、又は他のいずれかの有機連結構造であり、
ＱＵＡＴは、一般式（ＩＩ）：
【化２】

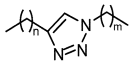


（ＩＩ）

を有し、式中、
R^1及びR^2は、それぞれ独立に、Ｃ１～Ｃ６アルキルであり、
Ｌ２は、存在しない、Ｃ１～Ｃ６アルキル、又は
【化３】



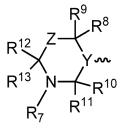
であり、
Ａは、R^3、Ｎ－ハラミン、又は$-N^+R^4R^5R^6$であり、
R^3は、Ｃ１～Ｃ１８アルキルであり、
R^4及びR^5は、それぞれ独立に、Ｃ１～Ｃ６アルキルであり、
R^6は、Ｃ１～Ｃ１８アルキル又は－（CH_2）$_p$Ｂであり、
Ｂは、Ｎ－ハラミンであり、
ｎ及びｍは、それぞれ独立に、１～６であり、
ｐは、１～６であり、
ＡがR^3であるとき、Ｌ２は存在せず、
Ａが$-N^+R^4R^5R^6$であるとき、
Ｌ２は、Ｃ１～Ｃ６アルキル又は
【化４】



である］
を有する、殺生物性化合物。
【請求項２】
Ｎ－ハラミンが環式Ｎ－ハラミンである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
各Ｎ－ハラミンが、独立に、一般式（ＩＩＩ）又は一般式（ＩＶ）

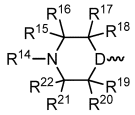
2

【化５】



（ＩＩＩ）

［式中、
Ｙは、ＣＨ又はＮであり、
Ｚは、存在しない、CH_2、又はNR^{23}であり、
R^7は、ハロであり、
R^8及びR^9は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、若しくはＣ１～Ｃ４アルコキシであり、又はR^8及びR^9は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{10}及びR^{11}は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、若しくはＣ１～Ｃ４アルコキシであり、又はR^{10}及びR^{11}は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{12}及びR^{13}は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、若しくはＣ１～Ｃ４アルコキシであり、又はR^{12}及びR^{13}は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{23}は、Ｈ又はハロであり、
Ｚが存在せず、R^8及びR^9が一緒になって＝Ｏを形成するとき、R^{12}及びR^{13}は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、又はＣ１～Ｃ４アルコキシである］、
【化６】



（ＩＶ）

［式中、
Ｄは、ＣＨ又はＮであり、
R^{14}は、ハロであり、
R^{15}及びR^{16}は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、若しくはＣ１～Ｃ４アルコキシであり、又はR^{15}及びR^{16}は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{17}及びR^{18}は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、若しくはＣ１～Ｃ４アルコキシであり、又はR^{17}及びR^{18}は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{19}及びR^{20}は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、若しくはＣ１～Ｃ４アルコキシであり、又はR^{19}及びR^{20}は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{21}及びR^{22}は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、若しくはＣ１～Ｃ４アルコキシであり、又はR^{21}及びR^{22}は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{15}及びR^{16}が一緒になって＝Ｏを形成するとき、

3

R^{17}及びR^{18}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、又はC_1～C_4アルコキシであり、
R^{21}及びR^{22}が一緒になって＝Oを形成するとき、
R^{19}及びR^{20}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、又はC_1～C_4アルコキシである］を有する環式N－ハラミンである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

各N－ハラミンが、一般式（ＩＶ）を有する環式N－ハラミンである、請求項３に記載の化合物。

【請求項５】

各N－ハラミンが、一般式（ＩＩＩ）を有する環式N－ハラミンである、請求項３に記載の化合物。

【請求項６】

YがNであり、
Zが存在しない又はNR^{23}である、
請求項５に記載の化合物。

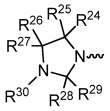
【請求項７】

R^1及びR^2が、それぞれ－CH_3であり、
YがNであり、
Zが存在しない又はNR^{23}である、
請求項５に記載の化合物。

【請求項８】

各環式N－ハラミンが、一般式（V）：

【化７】



（V）

［式中、
R^{24}及びR^{25}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{24}及びR^{25}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{26}及びR^{27}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{26}及びR^{27}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{28}及びR^{29}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{28}及びR^{29}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{30}は、ハロであり、
R^{24}及びR^{25}が一緒になって＝Oを形成するとき、
R^{26}及びR^{27}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、又はC_1～C_4アルコキシである］を有する、請求項５に記載の化合物。

【請求項９】

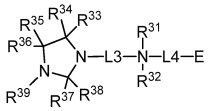
LがC_1～C_6アルキルである、請求項８に記載の化合物。

【請求項１０】

一般式（ＶＩ）：

4

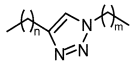
【化８】



（ＶＩ）

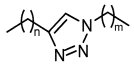
［式中、
L３は、C_1～C_6アルキル、環式芳香族若しくは非芳香族環、

【化９】



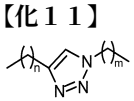
、エーテル、ケトン、又は他のいずれかの有機連結構造であり、
R^{31}及びR^{32}は、それぞれ独立に、C_1～C_6アルキルであり、
L４は、存在しない、C_1～C_6アルキル、又は

【化１０】



であり、
Eは、R^{40}、一般式（V）のN－ハラミン、又は－$N^+R^{41}R^{42}R^{43}$であり、
R^{40}は、C_1～C_{18}アルキルであり、
R^{41}及びR^{42}は、それぞれ独立に、C_1～C_6アルキルであり、
R^{43}は、C_1～C_{18}アルキル又は－$(CH_2)_pM$であり、
Mは、一般式（V）のN－ハラミンであり、
n及びmは、それぞれ独立に、１～６であり、
pは、１～６であり、
R^{33}及びR^{34}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{33}及びR^{34}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{35}及びR^{36}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{35}及びR^{36}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{37}及びR^{38}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{37}及びR^{38}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{39}は、ハロであり、
EがR40であるとき、L４は、存在せず、
Eが、一般式（V）のN－ハラミン又は－$N^+R^{41}R^{42}R^{43}$であるとき、L４は、C_1～C_6アルキル又は

【化１１】



であり、

5

R^{33}及びR^{34}が一緒になって＝Ｏを形成するとき、
R^{35}及びR^{36}は、それぞれ独立に、Ｈ、C_1～C_4アルキル、又はC_1～C_4アルコキシである］を有する、化合物。

【請求項１１】

一般式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、又は（ＶＩ）のいずれか１つにおいて、各ハロゲンが、存在するとき、－Ｃｌ又は－Ｂｒ又は－Ｉである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２】

一般式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、又は（ＶＩ）のいずれか１つにおいて、ｎ及びｍが、それぞれ独立に、１～４である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３】

R^{33}及びR^{34}は、それぞれ独立に、Ｈ若しくはC_1～C_4アルキルであり、又はR^{33}及びR^{34}は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{35}及びR^{36}は、それぞれ独立に、Ｈ若しくはC_1～C_4アルキルであり、又はR^{35}及びR^{36}は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{37}及びR^{38}は、それぞれ独立に、Ｈ若しくはC_1～C_4アルキルであり、又はR^{37}及びR^{38}は、一緒になって＝Ｏを形成している、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１４】

R^{31}及びR^{32}並びにR^{41}及びR^{42}が、存在するとき、それぞれ－CH_3である、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１５】

R^{31}及びR^{32}並びにR^{41}及びR^{42}が、存在するとき、それぞれ－CH_3であり、
R^{33}及びR^{34}が、それぞれ独立に、Ｈ若しくは－CH_3であり、又はR^{33}及びR^{34}は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{35}及びR^{36}が、それぞれ独立に、Ｈ若しくは－CH_3であり、又はR^{35}及びR^{36}は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{37}及びR^{38}が、それぞれ独立に、Ｈ若しくは－CH_3であり、又はR^{37}及びR^{38}は、一緒になって＝Ｏを形成している、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１６】

R^{33}及びR^{34}が、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{35}及びR^{36}が、それぞれ独立に、Ｈ又はC_1～C_4アルキルであり、
R^{37}及びR^{38}が、一緒になって＝Ｏを形成している、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１７】

R^{33}及びR^{34}が、それぞれ独立に、Ｈ又はC_1～C_4アルキルであり、
R^{35}及びR^{36}が、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{37}及びR^{38}が、一緒になって＝Ｏを形成している、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１８】

R^{33}及びR^{34}は、それぞれ独立に、Ｈ又はC_1～C_4アルキルであり、
R^{35}及びR^{36}は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{37}及びR^{38}は、それぞれ独立に、Ｈ又はC_1～C_4アルキルである、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１９】

R^{33}及びR^{34}が、一緒になって＝Ｏを形成しており、
R^{35}及びR^{36}が、それぞれ独立に、Ｈ又はC_1～C_4アルキルであり、
R^{37}及びR^{38}が、それぞれ独立に、Ｈ又はC_1～C_4アルキルである、請求項１０に記載の化合物。

【請求項２０】

R^{33}及びR^{34}が、それぞれ独立に、Ｈ又はC_1～C_4アルキルであり、
R^{35}及びR^{36}が、それぞれ独立に、Ｈ又はC_1～C_4アルキルであり、
R^{37}及びR^{38}が、一緒になって＝Ｏを形成している、請求項１０に記載の化合物。

【請求項２１】

R^{31}及びR^{32}が、それぞれ－CH_3である、請求項１０～２０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２２】

各ハロが－Ｃｌ又は－Ｂｒである、請求項１０～２１のいずれか一項に記載の化合物。

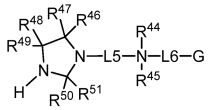
【請求項２３】

各Ｎ－ハラミン部分の各ハロ置換基が水素置換基で置き換えられており、前記置換基がハロゲン化される結果、殺生物活性のある化合物となる、請求項１～２２のいずれか一項に記載の殺生物化合物の前駆体。

【請求項２４】

一般式（ＶＩＩ）：

【化１２】

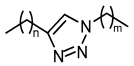


（ＶＩＩ）

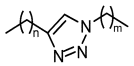
［式中、
Ｌ５は、C_1～C_6アルキルであり、
R^{44}及びR^{45}は、それぞれ独立に、C_1～C_6アルキルであり、
Ｌ６は、存在しない、C_1～C_6アルキル、又は

【化１３】

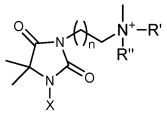
7



であり、
Gは、R^{52}、各ハロ置換基が水素置換基で置き換えられている一般式（V）のN－ハラミン前駆体、又は－$N^{+}R^{53}R^{54}R^{55}$であり、
R^{52}は、C_1～C_{18}アルキルであり、
R^{53}及びR^{54}は、それぞれ独立に、C_1～C_6アルキルであり、
R^{55}は、C_1～C_{18}アルキル又は－$(CH_2)_pJ$であり、
Jは、各ハロ置換基の代わりに水素置換基を含む一般式（V）のN－ハラミン前駆体であり、
n及びmは、それぞれ0～6であり、
pは、1～6であり、
R^{46}及びR^{47}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{46}及びR^{47}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{48}及びR^{49}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{48}及びR^{49}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{50}及びR^{51}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{50}及びR^{51}は、一緒になって＝Oを形成しており、
GがR^{52}であるとき、L6は、存在せず、
GがN－ハラミン前駆体又は－$N^{+}R^{53}R^{54}R^{55}$であるとき、L6は、C_1～C_6アルキル又は
【化１４】

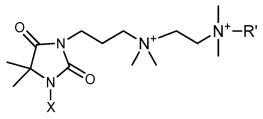


であり、
R^{46}及びR^{47}が一緒になって＝Oを形成するとき、R^{48}及びR^{49}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、又はC_1～C_4アルコキシである］を有する、請求項２３に記載の前駆体。
【請求項２５】
一般式（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（X）：
【化１５】

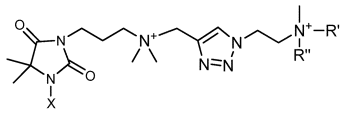


（ＶＩＩＩ）
［式中、
Xは、H、Ｃｌ、又はＢｒであり、
nは、１又は２であり、
Ｒ’は、C_1～C_{12}アルキルであり、
Ｒ”は、C_1～C_6アルキルである］、
【化１６】

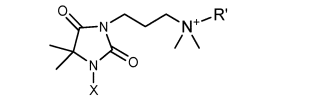
8



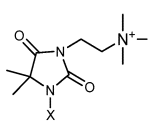
（ＩＸ）
［式中、
Xは、H、Ｃｌ、又はＢｒであり、
Ｒ’は、C_1～C_{12}アルキルである］、
【化１７】



（X）
［式中、
Xは、H、Ｃｌ、又はＢｒであり、
Ｒ’は、C_1～C_{12}アルキルであり、
Ｒ”は、C_1～C_6アルキルである］
を有する化合物から選択される、請求項１に記載の化合物又は請求項２３に記載の前駆体。
【請求項２６】
別の化合物、表面、基材、又はポリマーへの結合が可能になるように誘導体化されている、請求項１～２２及び２５のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項２３～２５のいずれか一項に記載の前駆体。
【請求項２７】
「クリック」化学による別の化合物、表面、基材、又はポリマーへの結合が可能になるように、アジド部分又はアルキニル基を含むように誘導体化されている、請求項２６に記載の化合物又は前駆体。
【請求項２８】
一般式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）のいずれかの、第四級アンモニウム中心に結合しているアルキル基の１つ又は複数が、末端アジド部分又はアルキニル部分を含むように誘導体化されている、請求項２７に記載の化合物又は前駆体。
【請求項２９】
化合物１～４２から選択される、請求項２５に記載の化合物、請求項２５に記載の前駆体、又はその誘導体。
【化１８】

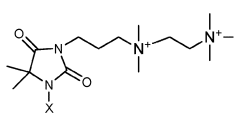


1 X = H, R' = CH_3　**5** X = H, R' = C_6H_{13}
2 X = Cl, R' = CH_3　**6** X = Cl, R' = C_6H_{13}
3 X = H, R' = C_4H_9　**7** X = H, R' = $C_{12}H_{25}$
4 X = Cl, R' = C_4H_9　**8** X = Cl, R' = $C_{12}H_{25}$

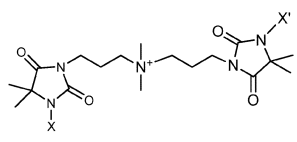


9 X = H
10 X = Cl

【化１９】



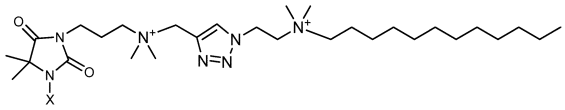
11 X = H
12 X = Cl



13 X, X' = H
14 X, X' = Cl

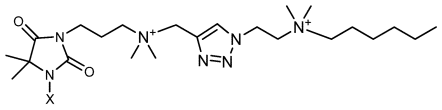
【化２０】

9



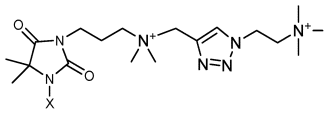
15 X = H
16 X = Cl

【化２１】



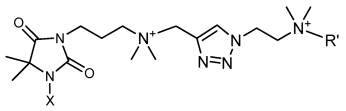
17 X = H
18 X = Cl

【化２２】



19 X = H
20 X = Cl

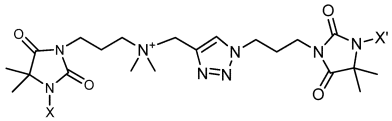
【化２３】



21 X = H, R' = C_2H_5 **25** X = H, R' = C_8H_{17}
22 X = Cl, R' = C_2H_5 **26** X = Cl, R' = C_8H_{17}
23 X = H, R' = C_4H_9
24 X = Cl, R' = C_4H_9

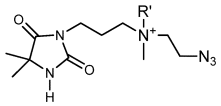
37 X = H, R' = C_6H_{13} **38** X = Cl, R' = C_6H_{13}

【化２４】



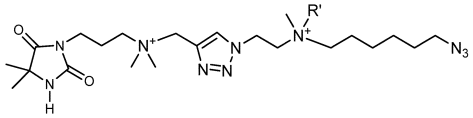
27 X, X' = H
28 X, X' = Cl

【化２５】



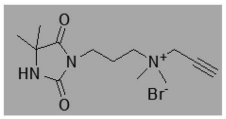
29 R' = CH_3
30 R' = $C_{12}H_{25}$

【化２６】

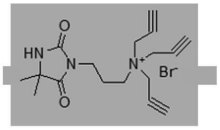


31 R' = CH_3 **36** R' = C_6H_{13}
32 R' = C_2H_5 **35** R' = C_8H_{17}
33 R' = C_4H_9 **36** R' = $C_{12}H_{25}$

【化２７】



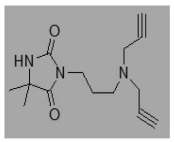
39



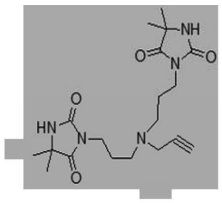
40

【化２８】

10



41



42

【請求項３０】
請求項１～２２、２５～２８、及び２９のいずれか一項に記載の化合物、請求項２３～２５、２８、及び２９のいずれか一項に記載の前駆体、又は請求項２９に記載の誘導体を含む、組成物。
【請求項３１】
溶液である、請求項３０に記載の組成物。
【請求項３２】
基材の表面に結合させた前記化合物、前駆体、又は誘導体の１種又は複数を含む基材を含む、請求項３０に記載の組成物。
【請求項３３】
基材内に組み込まれた前記化合物、前駆体、又は誘導体の１種又は複数を含む基材を含む、請求項３０に記載の組成物。
【請求項３４】
基材が、織物基材、編物基材、又は不織基材である、請求項３２又は請求項３３に記載の組成物。
【請求項３５】
基材が半結晶熱可塑性ポリマー基材である、請求項３４に記載の組成物。
【請求項３６】
基材がＰＥＴである、請求項３５に記載の組成物。
【請求項３７】
基材が綿である、請求項３４に記載の組成物。
【請求項３８】
請求項１～２２、２５～２８、及び２９のいずれか一項に記載の化合物、請求項２３～２５、２８、及び２９のいずれか一項に記載の前駆体、又は請求項２９に記載の誘導体の消毒剤としての使用。
【発明の詳細な説明】
【発明の詳細な説明】
【０００１】
［発明の分野］
[0001]本開示は、殺生剤の分野、詳細には、殺生物活性を有するカチオン性Ｎ－ハラミン類似体に関する。本開示によるカチオン性Ｎ－ハラミン類似体は、単一分子中で互いに共有結合している２つの殺生物活性基を含む。本開示はさらに、カチオン性Ｎ－ハラミン類似体を含む組成物、並びにこうした化合物及び組成物を殺生物剤として使用する方法に関する。
【０００２】
［発明の背景］
[0002]殺生物化合物は、様々な保健及び産業適用分野に

おいて、感染性病原体の蔓延を抑制及びコントロールすべく、研究が続けられている。この目的のために、広域スペクトル殺生剤は、液体形態で使用するためだけでなく、材料及びコーティングに殺生物活性を組み込もうと、開発がなされてきた。研究されている化合物の２つの主要なカテゴリーは、第四級アンモニウム化合物（ＱＡＣ）とＮ－ハラミンである。

【０００３】

[0003]Ｎ－ハラミンとは、酸化力のあるハロゲンが窒素に化学結合している無機及び有機の化合物である。窒素－ハロゲン結合は、アミン、イミン、アミド、又はイミドがハロゲン、次亜ハロゲン酸、又は次亜塩素酸塩と反応することで形成される。こうしたＮ－ハラミン化合物が病原性微生物を不活化する機序は、直接接触によるものである。例えば、Ｎ－クロラミンによる細菌の死滅は、２つの機序によって起こる。一つは、遊離塩素の放出に基づき、もう一つは、生物受容体への塩素の直接移動に基づく。塩素は、極性のＮ－Ｃｌ結合から水へと移動して、次亜塩素酸又は次亜塩素酸アニオンとして、「＋１」の酸化状態の塩素を生じうる。次の作用モードにおいて、塩素は、生物受容体へと直接移動して、熱力学的により安定した種となる。ある典型的なＮ－クロラミンの抗菌機序を調査するモデル研究を使用して、３－クロロ－４，４－ジメチル－２－オキサゾリジノンの黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）に対する消毒作用が実際に、限られた量の解離した遊離塩素ではなく、全Ｎ－クロラミン分子の細菌との相互作用の結果であったことが結論付けられている（Ｗｏｒｌｅｙら、Ａｐｐ　Ｅｎｖｉｒｏｎ　Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ　５４（１９８８）２５８３～５）。その結果、Ｎ－クロラミンの主要な生物学的機序は、塩素移動によるものであると考えられている。ハロゲンが欠如すると、Ｎ－ハラミンは再生能を有する。殺生物材料及びコーティングを創出するために、Ｎ－ハラミン部分を共有結合によって不溶性ポリマーに結合させることも研究されている。

【０００４】

[0004]第四級アンモニウム塩、第四級アンモニウム化合物、又は「クアト（ｑｕａｔ）」としても知られる第四級アンモニウムカチオンは、４つの有機基が窒素原子に連結して、Ｒをアルキル基とするＮＲ$_4^+$という構造のプラスに帯電したイオン（カチオン）が生じるアンモニウム化合物である。第四級アンモニウム化合物、特に、鎖長がＣ８～Ｃ１８の範囲にある少なくとも１つのＲ基を含んだ第四級アンモニウム化合物は、広域スペクトルの抗微生物活性を有することも示されている。第四級化合物の殺菌作用は、Ｎ－ハラミンとは異なる。第四級アンモニウム化合物の作用モードは、エネルギー産生酵素の不活化、タンパク質の変性、及び細胞膜の破壊にあるとされている。第四級アンモニウム化合物は、殺生物性が弱いことも判明している。こうした殺生物化合物を界

面活性の適用分野において利用するために、Ｎ－ハラミンのように、第四級アンモニウム官能基をポリマーに結合させることが研究されている。

【０００５】

[0005]殺生物性能が求められた結果、Ｎ－ハラミンと第四級アンモニウム化合物は、コポリマーになって組み合わされている。例えば、国際公開第２００７／１２０１７３号パンフレットは、ポリシロキサンコポリマー主鎖にランダムに結合させたペンダントヒダントイン基及びペンダント第四級アンモニウム基を有するコポリマーを記載している。第四級アンモニウム基の特定の断片をポリシロキサン主鎖に結合させることにより、通常は水に不溶性のポリシロキサンＮ－ハラミンポリマーが水溶性になることが記載されている。

【０００６】

[0006]殺生物性能に対する需要が高まっており、また既存の殺生物化合物に対する菌耐性も強まっているために、新しく強力な殺生剤を探索する継続的な尽力が必要である。

【０００７】

[0007]この背景についての情報は、出願人らが本発明と関係する可能性があると考える既知の情報を挙げる目的で提供している。前述のいずれの情報も、本発明の先行技術となることを必然的に容認するものでなく、又はそう解釈すべきでない。

【０００８】

［発明の概要］

[0008]本開示の例示的な実施形態は、殺生物化合物、組成物、及びその使用に関係する。一態様によれば、本開示は、一般式（Ｉ）：

Ｎ－ハラミン－Ｌ－ＱＵＡＴ　（Ｉ）

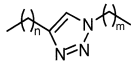
を有する殺生物化合物に関する。

式中、

Ｎ－ハラミンは、環式又は非環式Ｎ－ハラミンであってよく、

Ｌは、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、環式芳香族若しくは非芳香族環、

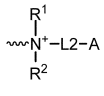
【化１】



、エーテル、ケトン、又は他のいずれかの有機連結構造であり、

ＱＵＡＴは、一般式（ＩＩ）：

【化２】

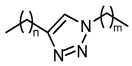
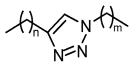
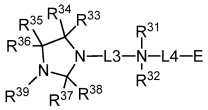
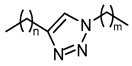
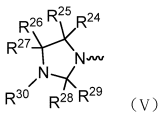


（ＩＩ）

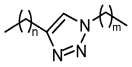
を有し、式中、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ独立に、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、

13

Ｌ２は、存在しない、Ｃ１～Ｃ６アルキル、又は
【化３】

であり、
Ａは、Ｒ３、Ｎ－ハラミン、又は－Ｎ＋Ｒ４Ｒ５Ｒ６であり、
Ｒ３は、Ｃ１～Ｃ１８アルキルであり、
Ｒ４及びＲ５は、それぞれ独立に、Ｃ１～Ｃ６アルキルであり、
Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ１８アルキル又は－（ＣＨ２）ｐＢであり、
Ｂは、Ｎ－ハラミンであり、
ｎ及びｍは、それぞれ独立に、１～６であり、
ｐは、１～６であり、
ＡがＲ３であるとき、Ｌ２は存在せず、
ＡがＮ－ハラミン又は－Ｎ＋Ｒ４Ｒ５Ｒ６であるとき、
Ｌ２は、Ｃ１～Ｃ６アルキル又は
【化４】

である。
【０００９】
[0009]別の態様によれば、本開示は、一般式（ＶＩ）：
【化５】

（ＶＩ）
を有する化合物に関する。
式中、
Ｌ３は、Ｃ１～Ｃ６アルキルであり、
Ｒ３１及びＲ３２は、それぞれ独立に、Ｃ１～Ｃ６アルキルであり、
Ｌ４は、存在しない、Ｃ１～Ｃ６アルキル、又は
【化６】

であり、
Ｅは、Ｒ４０、－Ｎ＋Ｒ４１Ｒ４２Ｒ４３、又は一般式（Ｖ）のＮ－ハラミンであり、一般式Ｖは、
【化７】

（Ｖ）
であり、式中、
Ｒ２４及びＲ２５は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、若しくはＣ１～Ｃ４アルコキシであり、又はＲ２４及びＲ２５は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
Ｒ２６及びＲ２７は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４

14

アルキル、若しくはＣ１～Ｃ４アルコキシであり、又はＲ２６及びＲ２７は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
Ｒ２８及びＲ２９は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、若しくはＣ１～Ｃ４アルコキシであり、又はＲ２８及びＲ２９は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
Ｒ３０は、ハロであり、
Ｒ２４及びＲ２５が一緒になって＝Ｏを形成するとき、
Ｒ２６及びＲ２７は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、又はＣ１～Ｃ４アルコキシであり、
Ｒ４０は、Ｃ１～Ｃ１８アルキルであり、
Ｒ４１及びＲ４２は、それぞれ独立に、Ｃ１～Ｃ６アルキルであり、
Ｒ４３は、Ｃ１～Ｃ１８アルキル又は－（ＣＨ２）ｐＭであり、
Ｍは、一般式（Ｖ）のＮ－ハラミンであり、
ｎ及びｍは、それぞれ独立に、１～６であり、
ｐは、１～６であり、
Ｒ３３及びＲ３４は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、若しくはＣ１～Ｃ４アルコキシであり、又はＲ３３及びＲ３４は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
Ｒ３５及びＲ３６は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、若しくはＣ１～Ｃ４アルコキシであり、又はＲ３５及びＲ３６は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
Ｒ３７及びＲ３８は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、若しくはＣ１～Ｃ４アルコキシであり、又はＲ３７及びＲ３８は、一緒になって＝Ｏを形成しており、
Ｒ３９は、ハロゲンであり、
ＥがＲ４０であるとき、Ｌ４は存在せず、
Ｅが、一般式（Ｖ）のＮ－ハラミン又は－Ｎ＋Ｒ４１Ｒ４２Ｒ４３であるとき、Ｌ４は、Ｃ１～Ｃ６アルキル又は
【化８】

であり、
Ｒ３３及びＲ３４が一緒になって＝Ｏを形成するとき、
Ｒ３５及びＲ３６は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、又はＣ１～Ｃ４アルコキシである。
【００１０】
[0010]別の態様によれば、本開示は、各Ｎ－ハラミン部分中の各ハロゲン置換基が、水素置換基で置き換えられており、前記置換基がハロゲン化される結果、殺生物活性のある化合物となる、一般式Ｉを有する殺生物化合物の前駆体に関する。
【００１１】

15

[0011]別の態様によれば、本開示は、一般式Ｉを有する化合物又はその前駆体を含む組成物に関する。

【００１２】

[0012]別の態様によれば、本開示は、一般式Ｉを有する化合物又はその前駆体の消毒剤としての使用に関する。

【００１３】

[0013]本発明のこれら及び他の特色は、添付の図面を参考資料とする以下の詳細な説明においてより明白となる。

【図面の簡単な説明】

【００１４】

【図１】本開示の実施形態による、アジド誘導体の基材（ａ）ＰＥＴ及び（ｂ）綿表面への「クリック」反応による固定を表す略図である。

【００１５】

【図２】本開示の実施形態による、（ａ）ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿（グラフト百分率＝１．０３％）、（ｂ）未処理綿のＡＴＲスペクトルを示すグラフである。

【００１６】

【図３】本開示の実施形態による、ＵＶ光（３６５ｎｍ）下のＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－ＡＤＮＳを可視化した図であり、（ａ）及び（ｃ）は、対照サンプルであり、（ｂ）及び（ｄ）は、「クリック処理」サンプルである（画像の倍率：（ａ、ｂ）４０倍、（ｃ、ｄ）１００倍）。

【００１７】

【図４】本開示の実施形態による、カチオンとＮ－クロラミン間での殺微生物機能の増進を表す略図である。

【００１８】

［発明の詳細な説明］

[0018]本開示は、殺生物活性を有するカチオン性Ｎ－ハラミン類似体に関する。本開示によるカチオン性Ｎ－ハラミン類似体は、単一分子中に互いに共有結合している２つの殺生物活性基を含む。この点で、本開示の実施形態は、２つの殺生物活性基の複合効果の結果として生じる殺生物活性を示す化合物に関する。

【００１９】

[0019]殺生物活性基は、互いに共有結合している、カチオン性部分とＮ－ハラミン部分の両方の構造を含む。Ｎ－ハラミン類似体のカチオン性部分は、第四級アンモニウムカチオンを含みうる。ある特定の実施形態では、Ｎ－ハラミン部分は、非環式Ｎ－ハラミン又は環式Ｎ－ハラミンを含むことがある。別の例示的実施形態では、Ｎ－ハラミン部分は、一般式（Ｉ）を含む環式Ｎ－ハラミンである。好ましい実施形態によれば、カチオン性Ｎ－ハラミン類似体は、殺生物活性を有するハロゲン化ヒダントインのカチオン性類似体である。

【００２０】

[0020]一部の実施形態では、類似体の殺生物活性は、共有結合したカチオン性部分によって増強される。この殺生物活性の増強は、一部の実施形態では、相加的となりうる。他の実施形態では、共有結合したカチオン性部分とＮ－ハラミン部分によって、相乗的な殺生物活性が生じる。

16

【００２１】

[0021]本開示の実施形態による化合物は、水溶性であり、溶液形態で殺生物活性をもたらす。他の実施形態では、化合物は、基材に固定することができる。この点で、本開示の化合物は、用途が多方面になる。ある特定の例示的な実施形態では、本開示の化合物を基材に共有結合させて、共有結合性に固定することができる。

【００２２】

[0022]本開示の実施形態によれば、本開示の化合物の殺生物活性は、再生可能である。

一部の実施形態によれば、微生物と接触した後、ハロゲン交換反応の結果として化合物の殺生物活性が生じると、ハロゲンが消費される。消費されたハロゲンは、ハロゲン処理によって再生させることができる。この点に関して、本開示の実施形態による化合物は、再生可能である。

【００２３】

[0023]本開示はさらに、本開示の化合物を含む組成物に関する。このような組成物は、殺生物活性を有する１種又は複数のカチオン性Ｎ－ハラミン類似体を含みうる。一部の実施形態では、組成物は、溶液形態で提供することができる。

【００２４】

[0024]本開示の化合物及び組成物は、様々な殺生物処理方法において使用することができる。一実施形態では、１種又は複数の化合物を表面消毒剤として使用することができる。他の実施形態では、１種又は複数の化合物をポリマーへの組み込みに使用して、再生可能な抗菌コーティング又は表面を作製することができる。したがって、本開示の１種又は複数の化合物を使用して種々の表面又は材料にグラフトして、持ちがよく、再生可能な抗菌活性を得ることは、本開示の範囲内である。

【００２５】

[0025]一部の実施形態では、本開示の化合物及び組成物は、より少ない活性ハロゲン投入量で活性化することができ、希薄ハロゲン処理溶液を使用して活性化することができる。

【００２６】

定義

[0026]別段定義しない限り、本明細書で使用するすべての科学技術用語は、本発明が属する分野の技術者に一般に理解されているのと同じ意味を有する。

【００２７】

[0027]本明細書で使用するとき、用語「約」とは、所与の値からのおよそ＋／－１０％の変動を指す。このような変動は、詳細な言及があるかどうかに関わりなく、本明細書で示す所与のどの値にも常に含まれると理解され

17

る。

【００２８】

[0028]本明細書で使用する用語「Ｎ－ハラミン」とは、化合物のイミド、アミド、又はアミン基のハロゲン化によって通常は形成される１つ又は複数の窒素－ハロゲン共有結合を含んだ化合物を指す。ハロゲンの存在によって、化合物は殺生物性になる。本開示において言及するＮ－ハラミンには、環式及び非環式両方のＮ－ハラミン化合物が含まれる。

【００２９】

[0029]用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、それだけで又は別の置換基の一部として、当業者に一般に理解されているのと同じ意味を有し、塩素、臭素、又はヨウ素原子を指すことが好ましい。

【００３０】

[0030]用語「第四級アンモニウムカチオン」、「第四級アンモニウム化合物」、「第四級アンモニウム塩」、「ＱＡＣ」、及び「クアト」は、４つの有機基が窒素原子に連結して、NR_4^+ という構造のプラスに帯電したイオン（カチオン）を生じるアンモニウム化合物を指すのに、本開示全体を通して区別なく使用する場合がある。

【００３１】

[0031]本明細書で使用する用語「殺生剤」とは、細菌、酵母、及び真菌を例とする微生物を死滅させ、又は無害にすることのできる化学化合物、化学組成物、化学製剤を意味する。

【００３２】

[0032]本明細書で使用するとき、用語「活性」とは、殺生物活性を指す。

【００３３】

Ａ．カチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び前駆体

[0033]本開示の化合物は、一般式（Ｉ）：

Ｎ－ハラミン－Ｌ－ＱＵＡＴ　（Ｉ）

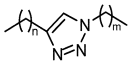
を有する。

式中、

Ｎ－ハラミンは、環式又は非環式Ｎ－ハラミンであってよく、

Ｌは、C_1 ～C_6 アルキル、環式芳香族若しくは非芳香族環、

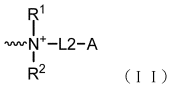
【化９】



、エーテル、ケトン、又は他のいずれかの有機連結構造であり、

ＱＵＡＴは、一般式（ＩＩ）：

【化１０】



（ＩＩ）

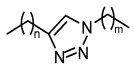
を有し、式中、

18

R^1 及びR^2 は、それぞれ独立に、C_1 ～C_6 アルキルであり、

Ｌ２は、存在しない、C_1 ～C_6 アルキル、又は

【化１１】



であり、

Ａは、R^3 、Ｎ－ハラミン、又は$-N^+R^4R^5R^6$ であり、

R^3 は、C_1 ～C_{18} アルキルであり、

R^4 及びR^5 は、それぞれ独立に、C_1 ～C_6 アルキルであり、

R^6 は、C_1 ～C_{18} アルキル又は$-(CH_2)_pB$であり、

Ｂは、Ｎ－ハラミンであり、

ｎ及びｍは、それぞれ独立に、１～６であり、

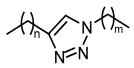
ｐは、１～６であり、

ＡがR^3 であるとき、Ｌ２は存在せず、

ＡがＮ－ハラミン又は$-N^+R^4R^5R^6$ であるとき、

Ｌ２は、C_1 ～C_6 アルキル又は

【化１２】



である。

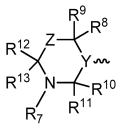
【００３４】

[0034]一般式（Ｉ）の化合物のある特定の実施形態では、Ｎ－ハラミンは、環式Ｎ－ハラミンである。

【００３５】

[0035]一般式（Ｉ）の化合物のある特定の実施形態では、各Ｎ－ハラミンは、独立に、一般式（ＩＩＩ）又は一般式（ＩＶ）を有する環式Ｎ－ハラミンである。

【化１３】



（ＩＩＩ）

式中、

Ｙは、ＣＨ又はＮであり、

Ｚは、存在しない、CH_2 、又はNR^{23} であり、

R^7 は、ハロであり、

R^8 及びR^9 は、それぞれ独立に、Ｈ、C_1 ～C_4 アルキル、若しくはC_1 ～C_4 アルコキシであり、又はR^8 及びR^9 は、一緒になって＝Ｏを形成しており、

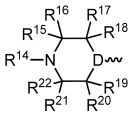
R^{10} 及びR^{11} は、それぞれ独立に、Ｈ、C_1 ～C_4 アルキル、若しくはC_1 ～C_4 アルコキシであり、又はR^{10} 及びR^{11} は、一緒になって＝Ｏを形成しており、

R^{12} 及びR^{13} は、それぞれ独立に、Ｈ、C_1 ～C_4 アルキル、若しくはC_1 ～C_4 アルコキシであり、又はR^{12} 及びR^{13} は、一緒になって＝Ｏを形成しており

19

、
R^{23}は、H又はハロであり、
Zが存在せず、R^{8}及びR^{9}が一緒になって＝Oを形成するとき、R^{12}及びR^{13}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、又はC_1～C_4アルコキシである。

【化１４】



（ＩＶ）

式中、
Dは、CH又はNであり、
R^{14}は、ハロであり、
R^{15}及びR^{16}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{15}及びR^{16}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{17}及びR^{18}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{17}及びR^{18}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{19}及びR^{20}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{19}及びR^{20}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{21}及びR^{22}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{21}及びR^{22}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{15}及びR^{16}が一緒になって＝Oを形成するとき、R^{17}及びR^{18}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、又はC_1～C_4アルコキシであり、
R^{21}及びR^{22}が一緒になって＝Oを形成するとき、R^{19}及びR^{20}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、又はC_1～C_4アルコキシである。

【００３６】

[0036]ある特定の実施形態では、一般式（Ｉ）の化合物において、各Ｎ－ハラミンは、一般式（ＩＶ）を有する環式Ｎ－ハラミンである。

【００３７】

[0037]ある特定の実施形態では、一般式（Ｉ）の化合物において、各Ｎ－ハラミンは、一般式（ＩＩＩ）を有する環式Ｎ－ハラミンである。

【００３８】

[0038]ある特定の実施形態では、一般式（Ｉ）の化合物において、各Ｎ－ハラミンは、
YがNであり、
Zが存在しない又はNR^{23}である一般式（ＩＩＩ）を有する環式Ｎ－ハラミンである。

【００３９】

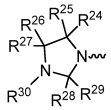
20

[0039]ある特定の実施形態では、一般式（Ｉ）の化合物において、
R^{1}及びR^{2}は、それぞれ－CH_3であり、
各Ｎ－ハラミンは、
YがNであり、
Zが存在しない又はNR^{23}である一般式（ＩＩＩ）を有する環式Ｎ－ハラミンである。

【００４０】

[0040]ある特定の実施形態では、各Ｎ－ハラミンが一般式（ＩＩＩ）の環式Ｎ－ハラミンである一般式（Ｉ）の化合物において、各環式Ｎ－ハラミンは、一般式（Ｖ）を有する。

【化１５】



（Ｖ）

式中、
R^{24}及びR^{25}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{24}及びR^{25}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{26}及びR^{27}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{26}及びR^{27}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{28}及びR^{29}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{28}及びR^{29}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{30}は、ハロであり、
R^{24}及びR^{25}が一緒になって＝Oを形成するとき、R^{26}及びR^{27}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、又はC_1～C_4アルコキシである。

【００４１】

[0041]ある特定の実施形態では、各Ｎ－ハラミンが一般式（ＩＩＩ）の環式Ｎ－ハラミンである一般式（Ｉ）の化合物において、各環式Ｎ－ハラミンは、一般式（Ｖ）：

【化１６】

（Ｖ）

［式中、
R^{24}及びR^{25}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{24}及びR^{25}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{26}及びR^{27}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{26}及びR^{27}は、一緒になって＝Oを形成しており

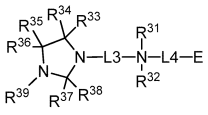
21

、
R^{28}及びR^{29}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{28}及びR^{29}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{30}は、ハロであり、
R^{24}及びR^{25}が一緒になって＝Oを形成するとき、R^{26}及びR^{27}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、又はC_1～C_4アルコキシである］を有し、
一般式ＩにおけるLは、C_1～C_6アルキルである。

【００４２】

[0042]ある特定の実施形態では、一般式（Ｉ）の化合物は、一般式（ＶＩ）を有する。

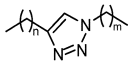
【化１７】



（ＶＩ）

式中、
$L3$は、C_1～C_6アルキルであり、
R^{31}及びR^{32}は、それぞれ独立に、C_1～C_6アルキルであり、
$L4$は、存在しない、C_1～C_6アルキル、又は

【化１８】

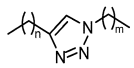


であり、
Eは、R^{40}、一般式（Ｖ）のＮ－ハラミン、又は$-N^{+}R^{41}R^{42}R^{43}$であり、
R^{40}は、C_1～C_{18}アルキルであり、
R^{41}及びR^{42}は、それぞれ独立に、C_1～C_6アルキルであり、
R^{43}は、C_1～C_{18}アルキル又は$-(CH_2)_pM$であり、
Mは、一般式（Ｖ）のＮ－ハラミンであり、
ｎ及びｍは、それぞれ独立に、１～６であり、
ｐは、１～６であり、
R^{33}及びR^{34}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{33}及びR^{34}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{35}及びR^{36}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{35}及びR^{36}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{37}及びR^{38}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{37}及びR^{38}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{39}は、ハロであり、
ＥがR^{40}であるとき、$L4$は、存在せず、

22

Ｅが、一般式（Ｖ）のＮ－ハラミン又は$-N^{+}R^{41}R^{42}R^{43}$であるとき、$L4$は、C_1～C_6アルキル又は

【化１９】



であり、
R^{33}及びR^{34}が一緒になって＝Oを形成するとき、R^{35}及びR^{36}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、又はC_1～C_4アルコキシである。

【００４３】

[0043]ある特定の実施形態では、一般式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、又は（ＶＩ）のいずれか１つにおいて、各ハロは、存在するとき、－Ｃｌ又は－Ｂｒ又は－Ｉである。

【００４４】

[0044]ある特定の実施形態では、一般式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、又は（ＶＩ）のいずれか１つにおいて、ｎ及びｍは、それぞれ独立に、１～４である。

【００４５】

[0045]ある特定の実施形態では、一般式（ＶＩ）の化合物において、
R^{33}及びR^{34}は、それぞれ独立に、H若しくはC_1～C_4アルキルであり、又はR^{33}及びR^{34}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{35}及びR^{36}は、それぞれ独立に、H若しくはC_1～C_4アルキルであり、又はR^{35}及びR^{36}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{37}及びR^{38}は、それぞれ独立に、H若しくはC_1～C_4アルキルであり、又はR^{37}及びR^{38}は、一緒になって＝Oを形成している。

【００４６】

[0046]
ある特定の実施形態では、一般式（ＶＩ）の化合物において、
R^{31}及びR^{32}並びにR^{41}及びR^{42}は、存在するとき、それぞれ$-CH_3$である。

【００４７】

[0047]ある特定の実施形態では、一般式（ＶＩ）の化合物において、
R^{31}及びR^{32}並びにR^{41}及びR^{42}は、存在するとき、それぞれ$-CH_3$であり、
R^{33}及びR^{34}は、それぞれ独立に、H若しくは$-CH_3$であり、又はR^{33}及びR^{34}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{35}及びR^{36}は、それぞれ独立に、H若しくは$-CH_3$であり、又はR^{35}及びR^{36}は、一緒になって＝Oを形成しており、
R^{37}及びR^{38}は、それぞれ独立に、H若しくは－C

23

H_3であり、又はR^{37}及びR^{38}は、一緒になって＝Oを形成している。

【００４８】

[0048]ある特定の実施形態では、一般式（ＶＩ）の化合物において

R^{33}及びR^{34}は、一緒になって＝Oを形成しており、

R^{35}及びR^{36}は、それぞれ独立に、H又はC_1～C_4アルキルであり、

R^{37}及びR^{38}は、一緒になって＝Oを形成している。

【００４９】

[0049]ある特定の実施形態では、一般式（ＶＩ）の化合物において、

R^{33}及びR^{34}は、それぞれ独立に、H又はC_1～C_4アルキルであり、

R^{35}及びR^{36}は、一緒になって＝Oを形成しており、

R^{37}及びR^{38}は、一緒になって＝Oを形成している。

【００５０】

[0050]ある特定の実施形態では、一般式（ＶＩ）の化合物において、

R^{33}及びR^{34}は、それぞれ独立に、H又はC_1～C_4アルキルであり、

R^{35}及びR^{36}は、一緒になって＝Oを形成しており、

R^{37}及びR^{38}は、それぞれ独立に、H又はC_1～C_4アルキルである。

【００５１】

[0051]ある特定の実施形態では、一般式（ＶＩ）の化合物において、

R^{33}及びR^{34}は、一緒になって＝Oを形成しており、

R^{35}及びR^{36}は、それぞれ独立に、H又はC_1～C_4アルキルであり、

R^{37}及びR^{38}は、それぞれ独立に、H又はC_1～C_4アルキルである。

【００５２】

[0052]ある特定の実施形態では、一般式（ＶＩ）の化合物において、

R^{33}及びR^{34}は、それぞれ独立に、H又はC_1～C_4アルキルであり、

R^{35}及びR^{36}は、それぞれ独立に、H又はC_1～C_4アルキルであり、

R^{37}及びR^{38}は、一緒になって＝Oを形成している。

【００５３】

[0053]ある特定の実施形態では、一般式（ＶＩ）に関する前述の実施形態のいずれか１つにおいて、

24

R^{31}及びR^{32}は、それぞれ－CH_3である。

【００５４】

[0054]ある特定の実施形態では、一般式（ＶＩ）に関する前述の実施形態のいずれか１つにおいて、各ハロは、－Ｃｌ又は－Ｂｒである。

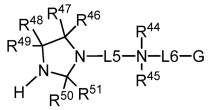
【００５５】

[0055]ある特定の実施形態は、上述のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物を生じさせるためにハロゲン化することのできる、式Ｉによって規定されるカチオン性Ｎ－ハラミン化合物の前駆体に関する。したがって、ある特定の実施形態は、各Ｎ－ハラミン部分において、各ハロ置換基が水素置換基で置き換えられている、上述の実施形態のいずれか１つに記載のとおりの構造を有する前駆体化合物に関する。

【００５６】

[0056]ある特定の実施形態では、前駆体は、一般式（ＶＩＩ）を有する。

【化２０】



（ＶＩＩ）

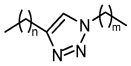
式中、

Ｌ５は、C_1～C_6アルキルであり、

R^{44}及びR^{45}は、それぞれ独立に、C_1～C_6アルキルであり、

Ｌ６は、存在しない、C_1～C_6アルキル、又は

【化２１】



であり、

Ｇは、R^{52}、各ハロ置換基が水素置換基で置き換えられている一般式（Ｖ）のＮ－ハラミン前駆体、又は－$N^+R^{53}R^{54}R^{55}$であり、

R^{52}は、C_1～C_{18}アルキルであり、

R^{53}及びR^{54}は、それぞれ独立に、C_1～C_6アルキルであり、

R^{55}は、C_1～C_{18}アルキル又は－$(CH_2)_pJ$であり、

Ｊは、各ハロ置換基の代わりに水素置換基を含む一般式（Ｖ）のＮ－ハラミン前駆体であり、

ｎ及びｍは、それぞれ０～６であり、

ｐは、１～６であり、

R^{46}及びR^{47}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{46}及びR^{47}は、一緒になって＝Oを形成しており、

R^{48}及びR^{49}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{48}及びR^{49}は、一緒になって＝Oを形成しており、

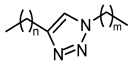
25

R^{50}及びR^{51}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、若しくはC_1～C_4アルコキシであり、又はR^{50}及びR^{51}は、一緒になって＝Oを形成しており、

GがR52であるとき、L6は、存在せず、

GがN－ハラミン前駆体又は$-N^+R^{53}R^{54}R^{55}$であるとき、L6は、C_1～C_6アルキル又は

【化２２】



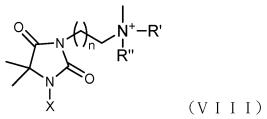
であり、

R^{46}及びR^{47}が一緒になって＝Oを形成するとき、R^{48}及びR^{49}は、それぞれ独立に、H、C_1～C_4アルキル、又はC_1～C_4アルコキシである。

【００５７】

[0057]ある特定の実施形態では、化合物又は前駆体は、一般式（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）を有する化合物から選択される。

【化２３】



（ＶＩＩＩ）

式中、

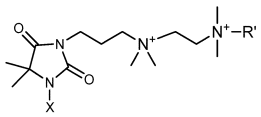
Ｘは、Ｈ、Ｃｌ、又はＢｒであり、

ｎは、１又は２であり、

Ｒ’は、C_1～C_{12}アルキルであり、

Ｒ”は、C_1～C_6アルキルである。

【化２４】



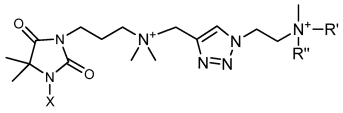
（ＩＸ）

式中、

Ｘは、Ｈ、Ｃｌ、又はＢｒであり、

Ｒ’は、C_1～C_{12}アルキルである。

【化２５】



（Ｘ）

式中、

Ｘは、Ｈ、Ｃｌ、又はＢｒであり、

Ｒ’は、C_1～C_{12}アルキルであり、

Ｒ”は、C_1～C_6アルキルである。

【００５８】

[0058]ある特定の実施形態では、前述の実施形態のいずれかに従う化合物又は前駆体は、別の（１つ又は複数の）化合物、表面、基材、又はポリマーへの結合が可能になるように誘導体化されている。

【００５９】

[0059]別の実施形態では、本開示の化合物又は前駆体は、「クリック」化学による別の（１つ又は複数の）化合物、表面、基材、又はポリマーへの結合が可能になるように、アジド部分又はアルキニル基を含むように誘導体化されている。

26

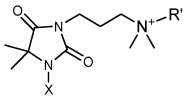
【００６０】

[0060]他の実施形態では、一般式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）のいずれかの、第四級アンモニウム中心に結合しているアルキル基の１つ又は複数を、末端アジド部分又はアルキニル部分を含むように誘導体化する。

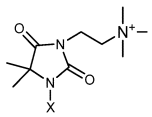
【００６１】

[0061]ある特定の実施形態では、化合物及び前駆体、又はその誘導体は、化合物１～４２から選択される。

【化２６】

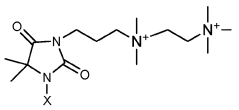


1 X = H, R' = CH_3　**5** X = H, R' = C_6H_{13}
2 X = Cl, R' = CH_3　**6** X = Cl, R' = C_6H_{13}
3 X = H, R' = C_4H_9　**7** X = H, R' = $C_{12}H_{25}$
4 X = Cl, R' = C_4H_9　**8** X = Cl, R' = $C_{12}H_{25}$

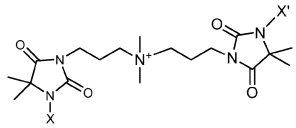


9 X = H
10 X = Cl

【化２７】

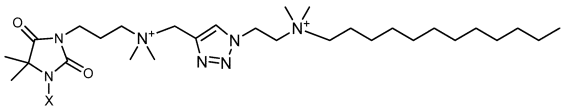


11 X = H
12 X = Cl



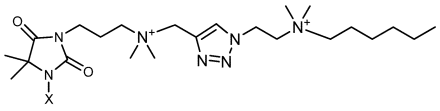
13 X, X' = H
14 X, X' = Cl

【化２８】



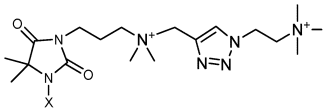
15 X = H
16 X = Cl

【化２９】



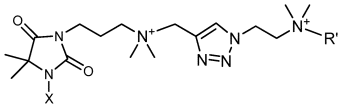
17 X = H
18 X = Cl

【化３０】



19 X = H
20 X = Cl

【化３１】

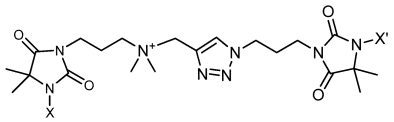


21 X = H, R' = C_2H_5　**25** X = H, R' = C_8H_{17}
22 X = Cl, R' = C_2H_5　**26** X = Cl, R' = C_8H_{17}
23 X = H, R' = C_4H_9
24 X = Cl, R' = C_4H_9

37 X = H, R' = C_6H_{13}　**38** X = Cl, R' = C_6H_{13}

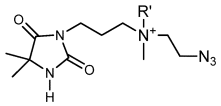
27

【化３２】



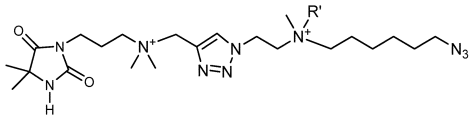
27 X, X' = H
28 X, X' = Cl

【化３３】



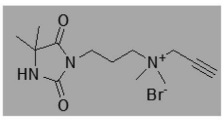
29 R' = CH_3
30 R' = $C_{12}H_{25}$

【化３４】

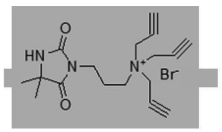


31 R' = CH_3 **36** R' = C_6H_{13}
32 R' = C_2H_5 **35** R' = C_8H_{17}
33 R' = C_4H_9 **36** R' = $C_{12}H_{25}$

【化３５】

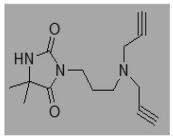


39

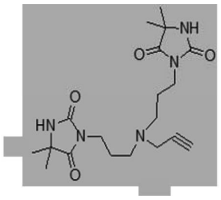


40

【化３６】



41



42

【００６２】

[0062]ある特定の実施形態では、カチオン性Ｎ－ハラミン化合物又は前駆体は、薬学的に許容される塩の形態である。本明細書で使用する用語「薬学的に許容される塩」とは、生きている生物に対して実質上非毒性である、本明細書に記載の化合物の塩を指す。典型的な薬学的に許容される塩には、本発明の化合物を薬学的に許容される鉱酸若しくは有機酸又は有機塩基若しくは無機塩基と反応させることにより調製される塩が含まれる。このような塩は、酸付加塩及び塩基付加塩として知られる。

【００６３】

[0063]当業者なら、薬学的に許容される塩の一部をなす特定の対イオンは、全体としての塩が薬理学的に許容される限り、また対イオンが全体としての塩の望ましくない質の一因とならない限り、通常は重要な性質のものでないことは理解されよう。ある特定の実施形態では、対イオンは、ハロゲンイオン、例えば、Cl^- 又はBr^-である。

【００６４】

Ｂ．カチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び前駆体の調製

28

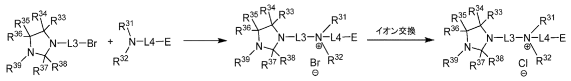
[0064]本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び前駆体は、本明細書で提供する実施例において例示するとおりに、当業界で知られている標準技術によって合成することができる。ある特定の実施形態では、合成経路は、１つ又は複数のクリック化学ステップを含む。

【００６５】

[0065]ある特定の実施形態では、本開示のカチオン性Ｎ－クロラミン化合物及び前駆体は、以下の一般合成スキームに従って、Ｎ－クロラミン前駆体を、置換された第三級アミンと反応させることにより調製できる。

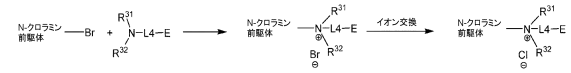
ａ）

【化３７】



ｂ）

【化３８】



【００６６】

Ｃ．カチオン性Ｎ－ハラミン化合物の殺生物活性を試験する

殺生物活性

[0066]本明細書に記載のとおり、抗微生物剤（又は殺生剤）としての使用が企図される式Ｉの化合物は、微生物に対して殺生物活性を有する。加えて、本開示のある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、各官能基、すなわち、Ｎ－ハラミン及びＱＵＡＴそれぞれの殺生物活性と比べたとき、殺生物活性の増強を示す場合がある。本開示の別の実施形態では、式Ｉの化合物は、各官能基、すなわち、それぞれＮ－ハラミンとＱＵＡＴの殺生物活性の相加的なものである、殺生物活性の増強を示す場合がある。本開示の他の実施形態では、式Ｉの化合物は、共有結合した官能基、すなわち、それぞれＮ－ハラミンとＱＵＡＴとで、相乗的な殺生物活性を示す場合がある。

【００６７】

[0067]別の実施形態では、式Ｉの化合物は、非イオン性又はアニオン性のＮ－ハラミン系殺生剤に比べて、殺生物活性の向上を示す場合がある。

【００６８】

[0068]式Ｉの化合物の殺生物活性は、当業界で知られている標準技術を使用して試験することができる。同様に、式Ｉの化合物の殺生物活性の増強も、標準技術を使用して試験することができる。式Ｉの化合物の例示的な試験方法は、本明細書に含まれる実施例において示す。当業者なら、化合物の他の試験方法が当業界で知られており、それら方法も、本開示の化合物の試験に適することは理解されよう。

【００６９】

[0069]一般に、試験方法は、選択された細菌株の懸濁液を、（例えば、約１分～９０分の間の）選択された時間

29

をかけて、化合物又は組成物に曝すステップと、標準プレーティング技術を使用して、細菌の減少パーセンテージを求めるステップとを含む。

【００７０】

[0070]遊離ハロゲン、例えば、遊離塩素、又は複合ハロゲン、例えば、Ｎ－ハロイミダゾリジノン、Ｎ－ハロヒダントイン、Ｎ－ハロオキサゾリジノン、Ｎ－ハロイソシアヌレートなどによる消毒を受けやすいすべての微生物は、本開示の殺生物化合物による消毒も受けやすい。そのような微生物には、例えば、細菌、原生動物、真菌、ウイルス、及び藻類が含まれる。例えば、本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物は、細菌のブドウ球菌属（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）、シュードモナス属（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）、大腸菌属（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ）、サルモネラ属（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ）、赤痢菌属（Ｓｈｉｇｅｌｌａ）、レジオネラ属（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ）、メチロバクテリウム属（Ｍｅｔｈｙｌｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）、クレブシエラ属（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ）、及びバチルス属（Ｂａｃｉｌｌｕｓ）、真菌のカンジダ属（Ｃａｎｄｉｄａ）、ロドトルラ属（Ｒｈｏｄｏｔｕｒｕｌａ）、及びウドンコ病などのかび、原生動物のジアルジア属（Ｇｉａｒｄｉａ）、エントアメーバ属（Ｅｎｔａｍｏｅｂａ）、及びクリプトスポリジウム属（Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ）、ウイルスのポリオウイルス、ロタウイルス、ＨＩＶ、及びヘルペスウイルス、並びに藻類のアナベナ属（Ａｎａｂａｅｎａ）、オシラトリア属（Ｏｓｃｉｌｌａｔｏｒｉａ）、及びクロレラ属（Ｃｈｌｏｒｅｌｌａ）などに対して殺生物活性を有する場合がある。ある特定の実施形態では、本開示の殺生物化合物は、抗生物質抵抗性株の微生物に対して殺生物活性を有する場合がある。

【００７１】

ハロゲン化／活性化の効率

[0071]本明細書に記載のとおり、本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物は、Ｎ－ハラミン官能基の不活化により、殺生物性が無効になる。本開示の実施形態によれば、Ｎ－ハラミン官能基は、ハロゲン溶液で処理することにより、回復又は再生させることができる。他の実施形態では、本開示は、組成物内でのカチオン性Ｎ－ハラミン化合物の使用を企図する。詳細には、本開示の実施形態は、カチオン性Ｎ－ハラミン化合物の不活性前駆体を、ハロゲン処理溶液で活性化されるように基材の表面に固定することを含む。

【００７２】

[0072]一部の適用例では、ハロゲン化処理の結果として生じかねない、いかなる環境影響又は毒性作用も最小限に抑えるために、殺生物化合物を低濃度のハロゲンで活性化できることが望ましい場合がある。ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物の殺生物活性は、希薄ハロゲン化溶液を使用して活性化することができる。他の実施形態では、式Ｉの化合物の殺生物活性は、比較的低い有効塩素濃度でハロゲン化溶液を使用して、活性化することができる。ある特定の実施形態では、有効塩素の濃度は、約１０ｐｐｍ～約３００ｐｐｍでよい。

30

【００７３】

[0073]一部の実施形態によれば、式Ｉの化合物が固定された表面では、希薄ハロゲン化溶液（すなわち、比較的低い有効ハロゲン濃度、例えば、約１０～３００ｐｐｍの有効ハロゲンを有する）を使用して活性化されている、同様の非イオン性Ｎ－ハラミン化合物が固定された表面より多い量の活性塩素投入量を実現することができる。別の実施形態では、式Ｉの化合物の殺生物活性は、同様の非イオン性Ｎ－ハラミン化合物より少ない活性ハロゲン投入量で活性化しうる。言い換えれば、ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物を固定した表面は、同じ活性ハロゲン投入量レベルを有する、同様の非イオン性Ｎ－ハラミン化合物を固定した表面より強力な抗微生物活性を示しうる。他の実施形態では、式Ｉの化合物のハロゲン化及び活性化の速度が、同様の非イオン性又はアニオン性Ｎ－ハラミン化合物より速くなる場合がある。

【００７４】

[0074]ハロゲン化活性化の効率は、当業界で知られている標準技術を使用して試験することができる。ハロゲン化の効率を試験する例示的な方法は、本明細書に含まれる実施例において示す。当業者なら、化合物の他の試験方法が当業界で知られており、それら方法も、本開示の化合物の試験に適することは理解されよう。

【００７５】

Ｄ．カチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び前駆体の使用

[0075]本開示によるカチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び前駆体は、様々な適用分野において、例えば、水処理適用分野、食品適用分野、医学及び健康管理などにおいて、殺生剤として使用することができる。

【００７６】

[0076]一部の実施形態では、カチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び前駆体は、表面消毒剤として、液体形態で使用することができる。他の実施形態では、本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び／又は前駆体は、消毒剤適用分野において殺生物処理として使用することができる。別の実施形態では、カチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び前駆体は、ポリマー主鎖に結合させ、又は挿入して、抗微生物性ポリマーとして使用することができる。このように、本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び前駆体を使用して基材に生物機能を付与し、それによって、基材表面上で微生物が成長する能力を抑制又は低減することができる。一部の実施形態では、本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び前駆体は、物理的コーティング若しくは共有化学結合によって基材に固定して表面に機能を付与することもでき、又は殺生物性が付与されるように材料に添加剤として加えることもできる。

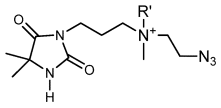
31

【００７７】
[0077]一実施形態では、例えば、本開示の前駆体殺生剤を、当業界で知られている繊維紡糸技術を使用して紡糸された、（ポリプロピレンやポリエステルなどの）熱可塑性繊維の殻又は芯に組み込むことができる。殻又は芯繊維に組み込まれた前駆体殺生剤を、次いで塩素化して、そのように生成された繊維表面上での抗菌活性を活性化することができる。
【００７８】
[0078]ある特定の実施形態では、本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び／又は前駆体の殺生物活性は、化合物及び／又は前駆体の可逆的な塩素化及び脱塩素によって可逆性である。この点で、ある特定の実施形態は、本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び／又は前駆体を使用して、再生可能な抗菌表面を生成することを含む。
【００７９】
[0079]本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び／又は前駆体を固定することのできる例示的な基材として、布、フィルム、フォームなどの保護カバー及び材料が挙げられる。一実施形態では、本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び／又は前駆体は、繊布又は編布に固定することができる。繊布は、綿、ヘンプ、フラックスなど、及びこれらの混紡品を例とする、自然発生する繊維を含む場合がある。或いは、繊布は、ＰＥＴ（ポリエチレンテレフタレート）、ノーメックス（ＮＯＭＥＸ）（登録商標）（ノーメックスは、Ｄｒ．Ｐｙｃｈｌａｕ ＧｍｂＨ、ドイツ連邦共和国フライブルクの登録商標である）、ケブラー（ＫＥＶＬＡＲ）（登録商標）（ケブラーは、Ｅ．Ｉ．ｄｕ Ｐｏｎｔ ｄｅ Ｎｅｍｏｕｒｓ＆Ｃｏ．、米国デラウェア州ウィルミントンの登録商標である）など、及びこれらの混合物を含むポリマーを例とする合成繊維を含む場合もある。或いは、繊布は、自然発生する繊維と合成繊維の混紡品を含む場合もある。
【００８０】
カチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び前駆体の誘導体
[0080]本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び／又は前駆体は、カチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び／又は前駆体を、基材に共有結合連結する、当業界で知られている化学グラフト技術によって、ポリマー基材に組み込むことができる。本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び／又は前駆体を化学的に不活性なポリマー基材の表面に固定する一つの戦略は、アジド分子をポリマー基材上のアルキニル提示（「クリック可能」）ハンドルに「クリック」して、生物機能性を導入することのできる、「クリック」化学の使用によるものである（例えば、Ｌｉら、Ｐｏｌｙｍｅｒ ５３（２０１２）６７～７８を参照されたい）。
【００８１】

32

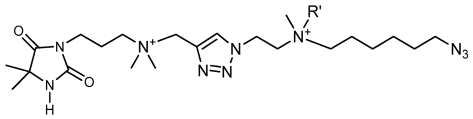
[0081]同様にして、本開示の化合物及び／又は前駆体を、「クリック」化学の使用によって他の化合物に結合させて、別の類似体を創出することができる。一実施形態では、本開示の化合物及び／又は前駆体を１つ又は複数の化合物に「クリック」して、分枝状類似体を創出することができる（例えば、実施例２３を参照されたい）。
【００８２】
[0082]ある特定の実施形態は、上述の通りのカチオン性Ｎ－ハラミン化合物又は前駆体は、カチオン性Ｎ－ハラミン化合物又は前駆体の、別の化合物、表面、基材、又はポリマーへの結合が可能になるように誘導体化されているものに関する。一実施形態によれば、カチオン性Ｎ－ハラミン化合物又は前駆体は、カチオン性Ｎ－ハラミン化合物又は前駆体の、別の（１つ又は複数の）化合物、表面、基材、又はポリマーへの結合が可能になるように、１つ又は複数のアジド基が導入されるように改変されている。
【００８３】
[0083]一部の実施形態では、カチオン性Ｎ－ハラミン化合物又は前駆体は、「クリック」化学による１つ又は複数の化合物、表面、基材、又はポリマーへの結合が可能になるように、１つ又は複数のアジド部分又は１つ又は複数のアルキニル基を含むように誘導体化されいる。このようにして、本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物又は前駆体は、基材の表面に「クリック可能」にする、又は１つ又は複数の化合物に「クリック可能」にすることができる。したがって、上記一般式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）のいずれかにおいて、第四級アンモニウム中心に結合しているアルキル基の１つ又は複数は、末端アジド又はアルキニル部分を含むように、当業界で知られている標準技術によって誘導体化されている場合がある。一実施形態では、上記一般式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）を有するカチオン性Ｎ－ハラミン化合物又は前駆体における、第四級アンモニウム中心に結合しているアルキル基の１つ又は複数が、末端アジド部分を含むように誘導体化されている。他の実施形態では、上記一般式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、又は（Ｘ）を有するカチオン性Ｎ－ハラミン化合物又は前駆体における、第四級アンモニウム中心に結合しているアルキル基の１つ又は複数が、末端アルキニル部分を含むように誘導体化される。
【００８４】
[0084]ある特定の実施形態では、本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び前駆体の誘導体は、以下のものから選択される。
【化３９】

33



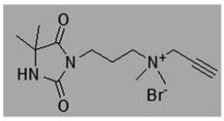
29 R' = CH_3
30 R' = $C_{12}H_{25}$

【化４０】

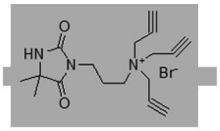


31 R' = CH_3 **36** R' = C_6H_{13}
32 R' = C_2H_5 **35** R' = C_8H_{17}
33 R' = C_4H_9 **36** R' = $C_{12}H_{25}$

【化４１】

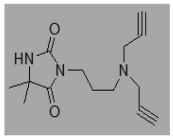


39

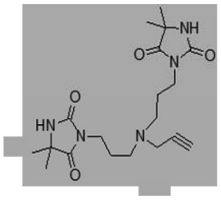


40

【化４２】

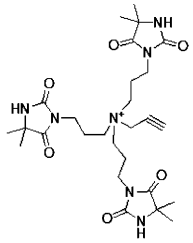


41



42

【化４３】



43

【００８５】

カチオン性Ｎ－ハラミン化合物及び前駆体の誘導体の調製

[0085]アジド又はアルキル基を導入する、本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物又は前駆体の化学的改変は、当業界で知られているいくつかの一般合成法によって実現することができる。

【００８６】

[0086]一部の実施形態では、Ｎ－ハラミン又はその非ハロゲン化前駆体は、アジド誘導体の末端部分である。別の実施形態では、カチオン中心が、アジド誘導体の２つの末端官能基、すなわち、Ｎ－ハラミン又はその非ハロゲン化前駆体とアジド基を架橋している。

【００８７】

[0087]他の実施形態では、Ｎ－ハラミン又はその非ハロゲン化前駆体は、アルキニル誘導体の末端部分である。別の実施形態では、カチオン中心が、アルキニル誘導体の２つの末端官能基、すなわち、Ｎ－ハラミン又はその非ハロゲン化前駆体とアルキニル基を架橋している。

34

【００８８】

誘導体の基材への固定

[0088]本開示の誘導体は、基材表面に結合可能である。一部の実施形態では、誘導体は、基材表面に提示された対応するアルキニル又はアジドハンドルとの「クリック」連結反応を経るアジド又はアルキニル基を含む。このような実施形態では、基材表面を、当業界で知られている方法（例えば、Ｌｉら、Ｐｏｌｙｍｅｒ　５３（２０１２）６７～７８を参照されたい）を使用して改変して、アルキニル又はアジド提示（「クリック可能」）ハンドルを含む基材プラットフォームを創出することができる。一実施形態では、基材プラットフォームは、アルキニル提示ハンドルを含むように改変することができる。

【００８９】

[0089]当業界で知られているとおり、アルキニル提示ハンドルを含む基材プラットフォームは、基材の表面に相互浸入網目構造を形成することにより創出できる。例えば、基材は、ＰＥＴなどの半結晶熱可塑性ポリマー基材、又は綿などの天然繊維である場合がある。既知の方法によれば、モノマーのＮ－（２－メチルブタ－３－イン－２－イル）アクリルアミド（ＭＢＡＡ）を、ＰＥＴの膨張表面又は綿の表面において、Ｎ，Ｎ’－メチル－エンビスアクリルアミド（ＭＢＡ、架橋剤）と共重合させると、表面相互浸入網目構造（ＩＰＮ）が形成される結果、アルキニル基を有するＰＥＴ基材（ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ）を得ることができる（図１）。

【００９０】

[0090]本開示の実施形態によれば、本開示の誘導体化されたカチオン性Ｎ－ハラミン化合物又は前駆体は、アルキニル又はアジド提示ハンドルを含む基材プラットフォームの表面に結合させることができる。詳細には、一実施形態によれば、本開示のカチオン性Ｎ－ハラミン化合物又は前駆体のアジド誘導体を、アルキニル提示基材と「クリック」反応させて、カチオン性Ｎ－ハラミン化合物又はその前駆体を基材の表面に固定することができる（図１）。

【００９１】

[0091]一部の実施形態では、本開示の非ハロゲン化（非活性化）前駆体を、基材表面に結合させ、次いで前駆体のハロゲン化によって活性化させる。したがって、表面に固定してしまえば、回復可能な自己消毒特性をハロゲン化（殺生物活性）の結果として得ることができ、脱ハロゲン化（細菌死滅）は、可逆的である。固定された本開示の前駆体のハロゲン化は、当業界で知られている処理方法によって、例えば、ハロゲン溶液を用いた吹付け、ソーキング、浸漬、洗浄によって、実現することができる。一実施形態では、固定された前駆体は、塩素化、臭素化、又はヨウ素化によって活性化することができる。別の実施形態では、殺生物機能は、塩素化によって活

35

性化される。

【００９２】

[0092]ある特定の実施形態では、固定された本開示の前駆体は、希薄ハロゲン化溶液を使用して活性化することができる。例えば、ＮａＣｌＯ塩素化溶液を使用して、本開示の含Ｎ－クロラミン化合物の前駆体を活性化することができる。固定された前駆体の活性化に使用するハロゲン化溶液の適切な濃度は、処理時間、処理する特定の基材、及び特定の前駆体に応じて決まる。ある特定の実施形態では、ハロゲン化溶液は、少なくとも約２ｐｐｍ、５ｐｐｍ、１０ｐｐｍ、２５ｐｐｍ、３０ｐｐｍ、３５ｐｐｍ、４０ｐｐｍ、４５ｐｐｍ、５０ｐｐｍ、７５ｐｐｍ、１００ｐｐｍ、１５０ｐｐｍ、２００ｐｐｍ、２５０ｐｐｍ、３００ｐｐｍ、３５０ｐｐｍ、４００ｐｐｍ、４５０ｐｐｍ、５００ｐｐｍ、７５０ｐｐｍ、１０００ｐｐｍ、１２５０ｐｐｍ、１５００ｐｐｍ、１７５０ｐｐｍ、２０００ｐｐｍ、２２５０ｐｐｍ、又は２５００ｐｐｍの有効ハロゲン濃度を有する。

【００９３】

[0093]ある特定の実施形態では、ハロゲン化溶液は、少なくとも約２ｐｐｍの有効塩素、５ｐｐｍの有効塩素、１０ｐｐｍの有効塩素、２５ｐｐｍの有効塩素、３０ｐｐｍの有効塩素、３５ｐｐｍの有効塩素、４０ｐｐｍの有効塩素、４５ｐｐｍの有効塩素、５０ｐｐｍ、５００ｐｐｍ、１０００ｐｐｍ、１５００ｐｍ、又は２５００ｐｐｍの有効塩素を有するＮａＣｌＯ塩素化溶液である。

【００９４】

[0094]前駆体を活性化させるために、使用するハロゲン化溶液は、短い時間内に、前駆体をその活性化型ハロゲン化形態に変換して、表面に十分な活性ハロゲン投入量を割り当てなければならない。一部の実施形態では、本開示の前駆体は、約１分、約５分、約１０分、約１５分、約２０分、約２５分、又は約３０分以内に活性化することができる。

【００９５】

[0095]ある特定の実施形態では、ハロゲン化溶液によって、前駆体固定基材の活性ハロゲン投入量が、比較的低い有効ハロゲン濃度で実現される。一部の実施形態では、活性ハロゲン投入量は、約１０ｐｐｍ、２０ｐｐｍ、３０ｐｐｍ、４０ｐｐｍ、５０ｐｐｍ、１００ｐｐｍ、７５ｐｐｍ、１００ｐｐｍ、１５０ｐｐｍ、又は２００ｐｐｍの有効ハロゲン濃度で実現することができる。

【００９６】

[0096]一実施形態では、約１０ｐｐｍ、２５ｐｐｍ、４０ｐｐｍ、５０ｐｐｍ、１００ｐｐｍ、７５ｐｐｍ、１００ｐｐｍ、１５０ｐｐｍ、又は２００ｐｐｍの低い有効塩素濃度を有するハロゲン化溶液、例えば、ＮａＣｌＯ塩素化溶液を使用して、前駆体固定基材に、約３５ｐｐｍ～約７６ｐｐｍの範囲の活性塩素を投入することができる。

36

【００９７】

[0097]本明細書で論述する任意の実施形態は、本発明の任意の方法又は組成物に対して組み込むことができるものとし、逆もまたそうである。さらに、本発明の組成物及びキットを使用して、本発明の方法を実現することもできる。

【００９８】

[0098]本明細書に記載の本発明をより深く理解するために、以下の実施例を記載する。

これらの実施例は、本発明の実例となる実施形態について記載するものであり、本発明の範囲を一切限定するものでないことは理解されよう。

【００９９】

[0099]本明細書に記載の本発明をより深く理解するために、以下の実施例を記載する。

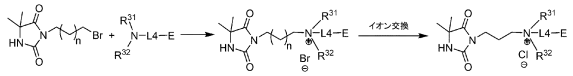
これらの実施例は、本発明の実例となる実施形態について記載するものであり、本発明の範囲を一切限定するものでないことは理解されよう。

［実施例］

化合物の調製：

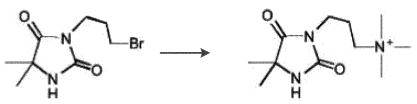
式Ｉの例示的化合物は、ヒダントインアミンをトリメチルアミンと反応させる、以下に示す合成スキームを例とする一般スキームに従って調製した。

【化４４】



実施例１：前駆体１の調製

【化４５】



A 1

【０１００】

[00100]臭化物Ａ（１．０ｇ、４．０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）溶液に、室温でジメチルアミン水溶液（２．２ｍＬ、２４重量%、８．０ｍｍｏｌ）を加えた。得られる溶液を真空下で終夜加熱還流した。溶媒及び過剰のジメチルアミンを除去すると、ブロモ－第四級アンモニウム塩が得られ、これを最小量の水に溶解させ、アニオン交換樹脂（Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ　ＲＩＲＡ－９００，Ｃｌ－）にゆっくりと通して、１を白色の固体（Ｃｌ－形態、０．９４ｇ、９０%）として得た。

【０１０１】

[00101]１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）３．６１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ；－－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、３．３８（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ；－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、３．１４（ｓ，９Ｈ；－N^+（CH_3）$_3$）、２．１０～２．２０（ｍ，２Ｈ；－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、１．４４（ｓ，６Ｈ

37

；（CH_3）$_2$C－）；^{13}C NMR（D_2O，75MHz，δ）185.6（1’－C＝O）、162.1（3’－C＝O）、68.8（－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、64.2（CH_3 C－）、57.9（N^+ CH_3）、40.4（－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、28.4（CH_3 －C）、26.7（－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）；HRMS（MALDI－TOF）m／z：$C_{11}H_{22}N_3O_2$の［M－Cl］$^+$計算値、228.1707；実測値：228.1704。

【0102】

実施例2：化合物2の調製

【化46】

1 2

[00102]前駆体1をt－BuOH（8mL）に懸濁させ、引き続いてH_2O（2mL）を加えて、透明な溶液を作製した。その後、溶液に過剰の次亜塩素酸t－ブチル（3～4当量）を加え、混合物を終夜継続して撹拌した。真空下で過剰の次亜塩素酸t－ブチル及び溶媒を除去すると、最終の塩素化された2が白色の固体として定量的に得られた。

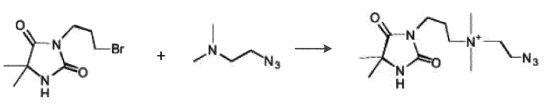
【0103】

[00103]2：^{1}H NMR（D_2O，300MHz，δ）3.69（t，J＝6.9Hz，2H；－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、3.43～3.38（m，2H；－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、3.15（s，9H；－N^+ CH_3）、2.22～2.12（m，2H；－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、1.51（s，6H；（CH_3）$_2$C）；^{13}C NMR（CDCl$_3$，75MHz，δ）181.8（1’－C＝O）、160.4（3’－C＝O）、71.3（－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、68.7（CH_3 C）、58.0（N^+ CH_3）、41.6（－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、26.6（CH_3 －C）、25.9（－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）；HRMS（MALDI－TOF）m／z：$C_8H_{16}N_2O_5P$の［M－2NH_4 ＋H］$^+$計算値、251.0791；実測値：251.0789。

【0104】

実施例3：誘導体29の調製

【化47】



A B 29

[00104]臭化物A（1.48g、5.9mmol）のMeCN（15mL）溶液に、B（0.71g、6.2mmol）を加え、得られる溶液を14時間加熱還流した。真空下で溶媒及び過剰のBを除去すると、未精製の2

38

9（Br^-形態）が得られ、これを最小体積の水に溶解させ、イオン交換樹脂（Amberlite R IRA－900、Cl^-）に通して、29を白色の固体（Cl^-形態、1.87g、99%）として得た。

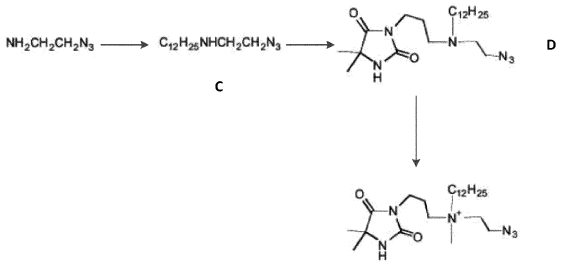
【0105】

[00105]29：^{1}H NMR（DMSO－d^6，300MHz，δ）3.79（t，J＝4.8Hz，2H；－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、3.39（t，J＝5.3Hz，2H；－N^+ CH_2 CH_2 N_3）、3.27（t，J＝6.6Hz，2H；－N^+ CH2CH_2 N_3）、3.19（t，J＝8.1Hz，2H；－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、2.93（s，6H；－N（CH_3）$_2$）、1.77～1.86（m，2H；－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、1.17（s，6H；C（CH_3）$_2$）；^{13}C NMR（DMSO－d^6，75MHz，δ）177.4（1’－C＝O）、155.0（3’－C＝O）、61.4（N^+ CH_2 CH_2 N_3）、61.2（CH_3 C）、57.8（N^+ CH_3）、50.5（－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、44.0（N^+ CH_2 CH_2 N_3）、34.8（－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）、24.5（CH_3 C－）、21.3（－CH_2 CH_2 CH_2 N^+）；HRMS（MALDI－TOF）m／z：$C_{12}H_{23}N_6O_2$の［M－Cl］$^+$計算値、283.1877；実測値：283.1865。

【0106】

実施例4：誘導体30の調製

【化48】



C D

30

[00106]臭化ラウリル（1.49g、6.0mmol）のDMF（15mL）溶液に、室温で2－アジドエチルアミン（0.54g、6.27mmol）及び無水K_2CO_3（2.5g、18mmol）を加えた。懸濁液を撹拌しながら14時間70℃に保った後、真空下で溶媒を除去した。残渣をEtOAcとH_2Oとに分配し、有機層を濃縮すると、未精製化合物が生じ、これをカラムクロマトグラフィー（EtOAc／ヘキサン＝1：1）によってさらに精製して、Cを無色の油状物（0.92g、60%）として得た。

【0107】

[00107]C：^{1}H NMR（CDCl$_3$，300MHz，δ）3.44（t，J＝6.0Hz，2H；－NHCH_2 CH_2 N_3）、2.81（t，J＝6.0Hz，2H；－NHCH_2 CH_2 N_3）、2.63（t，J＝7

39

．２Ｈｚ，２Ｈ；－ＣＨ２ ＣＨ２ ＮＨＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ３ ）、１．５２～１．４８（ｍ，２Ｈ；－－ＣＨ２ ＣＨ２ ＮＨＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ３ ）、１．３０～１．２７（ｍ，１８Ｈ；ラウリル鎖）、０．９０（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ；ＣＨ３ ＣＨ２ ＣＨ２ －）；１３Ｃ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３，７５ＭＨｚ）δ５１．５（－ＮＨＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ３ ）、４９．７（－ＮＨＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ３ ）、４８．６、（－ＣＨ２ ＣＨ２ ＮＨＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ３ ）３１．９（－ＣＨ２ ＣＨ２ ＮＨＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ３ ）、３０．１、２９．７、２９．６、２９．５、２７．３、２２．７（３０．１～２２．７はラウリル鎖の炭素に属する）、１４．１（－ＣＨ３ ＣＨ２ ＣＨ２ －）；ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：Ｃ１４Ｈ３１Ｎ４ の［Ｍ＋Ｈ］＋ 計算値、２５５．２５４８；実測値：２５５．２５４０。

【０１０８】

[00108]臭化物Ａ（０．９７ｇ、３．９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、室温で１（１．０ｇ、３．９ｍｍｏｌ）及び無水Ｋ２ ＣＯ３ （１．６ｇ、１２ｍｍｏｌ）を加えた。懸濁液を撹拌しながら１４時間７０℃に保った後、ＤＭＦを除去し、Ｈ２ Ｏ（３０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）を加えた。有機層を濃縮して未精製化合物を得、これを、ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ３ （１：２０）を溶離液とするカラムクロマトグラフィーによってさらに精製して、Ｄを黄色がかった油状物（１．２ｇ、７２％）として得た。化合物Ｄを室温の２０ｍＬのＣＨ３ ＣＮ中でＭｅＩ（０．６ｍＬ、９．６ｍｍｏｌ）と直接混合した。得られる溶液を１０時間継続して撹拌した後、真空下で溶媒を除去して未精製化合物を得、これを、ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ３ （１：４）を溶離液とするカラムクロマトグラフィーで精製して、最終アンモニウム塩３０（１．４ｇ、８８％）を得た。

【０１０９】

[00109]３０：１Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３，３００ＭＨｚ，δ）７．１１（ｓ，１Ｈ；－ＮＨ）、４．１３（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ；Ｎ＋ ＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ３ ）、３．８８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ；Ｎ＋ ＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ３ ）、３．７１～３．６７（ｍ，４Ｈ；ＮＣＨ２ ＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ＋ 及びＣＨ２ ＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ＋ ）、３．５１～３．４６（ｍ，２Ｈ；－ＣＨ２ ＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ＋ ）、３．４０（ｓ，３Ｈ；－Ｎ＋ （ＣＨ３ ）２ ）、２．２６（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ；Ｎ＋ ＣＨ２ ＣＨ２ ＣＨ２ －）、１．７６～１．４８（ｍ，２Ｈ；－ＣＨ２ ＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ＋ ）、１．３０～１．２７（ｍ，１８Ｈ；ラウリル鎖）、０．９０（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ；ＣＨ３ ＣＨ２ ＣＨ２ －）；１３Ｃ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３，７５ＭＨｚ，δ）１７７．２（１’－Ｃ＝Ｏ）、１５６．０（３’－Ｃ＝Ｏ）、６１．２（－ＣＨ２ ＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ＋ ）、６１．０（ＣＨ３ Ｃ）、５１．５（Ｎ＋ ＣＨ３ Ｃ１１Ｈ２３ ）、４９．７（－Ｎ＋ ＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ３ ）

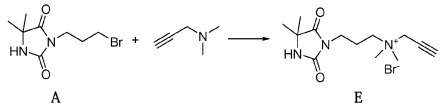
40

、４８．６（Ｎ＋ ＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ３ ）３４．９（ＮＣＨ２ ＣＨ２ ＣＨ２ Ｎ＋ ）、３０．１、２９．７、２９．６、２９．５、２７．３、２２．７（３０．１～２２．７はラウリル鎖のＣＨ２ に属する）、１４．１（ラウリル鎖のＣＨ３ ）；ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：Ｃ２３Ｈ４５Ｎ６Ｏ２ の［Ｍ－Ｉ］＋ 計算値、４３７．３６００；実測値：４３７．３６５１。

【０１１０】

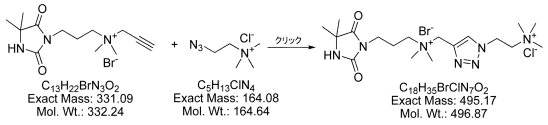
実施例５：前駆体１９の調製

【化４９】



Ａ Ｅ

【化５０】



Ｅ １９

[00110]Ｎ－（３－（４，４－ジメチル－２，５－ジオキソイミダゾリジン－１－イル）プロピル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパ－２－イン－１－アミニウムブロミド（Ｅ、１．９０ｇ、５．７ｍｍｏｌ）のＣＨ３ ＯＨ（３０ｍＬ、３ｍＬのＨ２ Ｏを含有する）溶液に、室温で、別のアジド前駆体２－アジド－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルエタンアミニウムクロリド（０．９４ｇ、５．７ｍｍｏｌ）を加えた。触媒ＣｕＳＯ４ （１Ｍ、０．５７ｍＬ）及び銅粉末（２．５５ｇ、４０ｍｍｏｌ）を加えて、クリック反応を開始した。懸濁液を撹拌しながら２４時間室温に保った後、固体を濾過した。濾液をフラッシュシリカゲルカラムにかけて、生成物１９を精製した。８０～９０％のＭｅＯＨ　ＤＣＭ溶液を溶離溶媒として使用したとき、生成物（１．７ｇ、６０％）が得られた。この化合物は、そのＣｌ－形態に変換された後、塩素化された。

【０１１１】

[00111]Ｅ：１Ｈ ＮＭＲ（Ｄ２ Ｏ，３００ＭＨｚ，δ）４．２９（ｓ，２Ｈ）、３．６４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．４７～３．５３（ｍ，２Ｈ）、３．２１（ｓ，６Ｈ）、２．１４～２．２１（ｍ，２Ｈ）、１．４６（ｓ，６Ｈ）；１３Ｃ ＮＭＲ（Ｄ２ Ｏ，７５ＭＨｚ，δ）１８０．６、１５７．７、７０．３、６１．１、５９．２、５４．１、５０．７、４８．９、３５．２、２３．４、２１．４；ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：未測定

【０１１２】

[00112]１９：１Ｈ ＮＭＲ（Ｄ２ Ｏ，３００ＭＨｚ，δ）８．５３（ｓ，１Ｈ）、５．１５（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ）、４．７４（ｍ，２Ｈ）、４．１０（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ）、３．６３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ）、３．２２～３．３３（ｍ，２Ｈ）、３．２

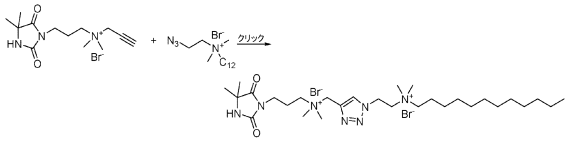
41

７（ｓ，９Ｈ）、３．１６（ｓ，６Ｈ）、２．２４～２．２９（ｍ，２Ｈ）、１．４５（ｓ，６Ｈ）^{13}Ｃ ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ，δ）及びＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：未測定。

【０１１３】

実施例６：前駆体１５の調製

【化５１】



E 15

[00113]上記クリック反応を、Cu^{2+}／Ｃｕ粉末（９：１ ＭｅＯＨ／H_2O）触媒作用系を使用して実施した（研究課目１２１２０８）

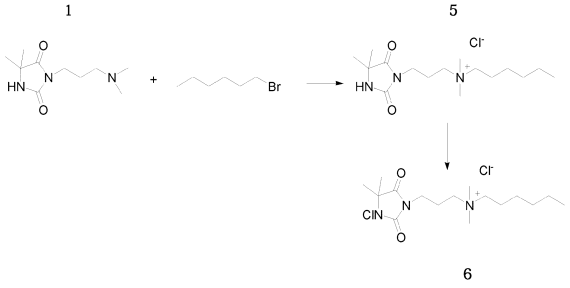
【０１１４】

[00114]１５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）８．５９（ｓ，１Ｈ）、５．１５（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ）、４．７６（ｍ，２Ｈ）、４．０９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ）、３．６３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ）、３．４９～３．５４（ｍ，２Ｈ）、３．２２～３．３４（ｍ，２Ｈ）、３．２６（ｓ，６Ｈ）、３．１８（ｓ，６Ｈ）、２．２６～２．３１（ｍ，２Ｈ）、１．８１（ｍ，２Ｈ）、１．４６（ｓ，６Ｈ）、１．３０～１．３７（ｍ，１８Ｈ）、０．９０（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ，δ）１８０．２、１５７．０、１３５．７、１２９．６、６５．３、５９．１、５１．２、５０．７、４８．９、４４．１、３５．３、３１．６、２９．２、２９．１、２８．９、２８．６、２５．７、２３．６、２２．３、２２．２、２１．６、１３．７；ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：未測定。

【０１１５】

実施例７：前駆体５及び化合物６の調製

【化５２】



1 5 6

[00115]１．６８ｇ（７．８９ｍｍｏｌ）の化合物１を１．９５ｇのブロモヘキサン（１．５当量）と混合し、４０ｍｌのCH_3CNに溶解させた。得られる溶液を撹拌しながら加熱して、２４時間穏やかに還流させた。反応が完了した後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2、１：３）によって精製して、ブロモ－第四級アンモニウム塩を得、これを最小量の水に溶解させ、アニオン交換樹脂（Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ Ｒ ＩＲＡ－９００、Cl^-）にゆっくりと通して、５を白色の固体として得た。

【０１１６】

[00116]５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）３．６２（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．２８～３．３７（ｍ，４Ｈ）、３．０９（ｓ，６Ｈ）、２．０９～２．１７（ｍ，２Ｈ）、１．７０～１．７５（ｍ，２Ｈ）、１．４５（ｓ，６Ｈ）、１．３５～１．４０（ｍ，６Ｈ）、０．９０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ，δ）１８０．６、１５７．１、６４．１、６０．７、５９．２、５０．９、３５．４、３０．４、２５．０、２３．５、２１．８、２１．６、２１．２、１３．２；

【０１１７】

[00117]ｔ－ＢｕＯＨと水の溶液（ｔ－ＢｕＯＨ：H_2O、４：１、ｖ／ｖ）に、非塩素化前駆体５を加えた。得られる溶液を引き続いて過剰の次亜塩素酸ｔ－ブチル（３～４当量）に加え、終夜撹拌した。真空下で過剰の次亜塩素酸ｔ－ブチル及び溶媒を除去し、対応する塩素化化合物６を白色又は黄色の固体として得た。

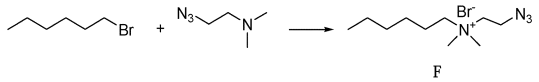
【０１１８】

[00118]６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）３．７１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）、３．２９～３．３８（ｍ，４Ｈ）、３．０９（ｓ，６Ｈ）、２．０９～２．１８（ｍ，２Ｈ）、１．７１～１．７６（ｍ，２Ｈ）、１．５３（ｓ，６Ｈ）、１．３５～１．４１（ｍ，６Ｈ）、０．９１（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ，δ）１７６．８、１５５．４、６６．３、６４．２、６０．６、５０．８、３６．６、３０．４、２９．６、２５．０、２１．７、２１．１、２１．０、１３．２；

【０１１９】

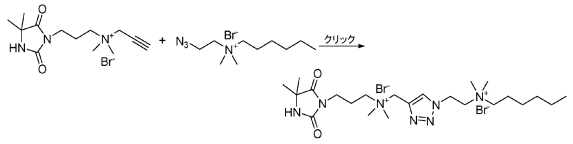
実施例８：前駆体３７の調製

【化５３】



F

【化５４】



E F 37

[00119]Ｅ（１．６１ｇ、４．８ｍｍｏｌ）のCH_3OH（３０ｍＬ、３ｍＬのH_2Oを含有する）溶液に、室温でＦ（１．３０ｇ、４．８ｍｍｏｌ）を加えた。クリック触媒$CuSO_4$（１Ｍ、０．４８ｍＬ）及び銅粉末（２．１５ｇ、３３ｍｍｏｌ）を加えて、接続反応を開始した。懸濁液を撹拌しながら２４時間室温に保った後

43

、固体を濾過した。
濾液をフラッシュシリカゲルカラムにかけて、生成物を精製した。６０～７０%のＭｅＯＨ　ＤＣＭ溶液を溶離溶媒として使用したとき、生成物３７（１．７５ｇ、６０%）が得られた。この化合物は、そのＣｌ$^-$形態に変換された後、塩素化された。

【０１２０】

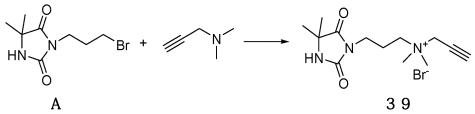
[00120]Ｆ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）３．９５（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ）、３．５７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．３８（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ）、３．１４（ｓ，６Ｈ）、１．７７～１．８２（ｍ，２Ｈ）、１．３３～１．３６（ｍ，６Ｈ）、０．９０（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ，δ）６５．４、６１．８、５１．１、４４．５、３０．４、２５．１、２１．８、２１．７、１３．２；ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：未測定

３７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）８．５５（ｓ，１Ｈ）、５．１３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ）、４．７４（ｍ，２Ｈ）、４．０５（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ）、３．６３（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ）、３．３２～３．４５（ｍ，４Ｈ）、３．２２（ｓ，６Ｈ）、３．１６（ｓ，６Ｈ）、２．２４～２．３０（ｍ，２Ｈ）、１．７５（ｍ，２Ｈ）、１．４５（ｓ，６Ｈ）、１．３３（ｍ，６Ｈ）、０．８９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ，δ）１８０．６、１５７．１、１３５．７、１２９．５、６５．３、６１．３、５９．２、５１．２、５０．６、４８．９、４４．１、３５．３、３０．４、２５．０、２３．５、２１．９、２１．７、２１．５、１３．２；ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：未測定。

【０１２１】

実施例９：誘導体３９の調製

【化５５】



A　　３９

[00121]

臭化物Ａ（１．４８ｇ、５．９ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１５ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパ－２－イン－１－アミン（０．４９ｇ、５．９ｍｍｏｌ）を加え、得られる溶液を１４時間加熱還流した。真空下で溶媒を除去すると、生成物３９（Ｂｒ$^-$形態、＞９８%）が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製しても、又は次のステップにそのまま使用してもよかった。

【０１２２】

[00122]３９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）４．２９（ｓ，２Ｈ）、３．６４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．４７～３．５３（ｍ，２Ｈ）、３．

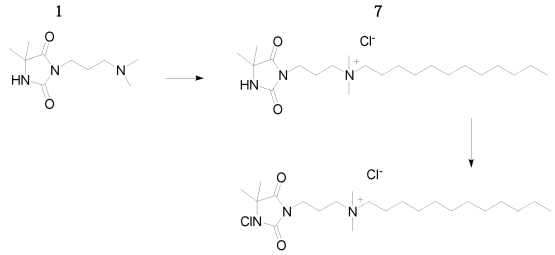
44

２１（ｓ，６Ｈ）、２．１４～２．２１（ｍ，２Ｈ）、１．４６（ｓ，６Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ，δ）１８０．６、１５７．７、７０．３、６１．１、５９．２、５４．１、５０．７、４８．９、３５．２、２３．４、２１．４；ＨＲＭＳ（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：未測定

【０１２３】

実施例１０：前駆体７及び化合物８の調製

【化５６】



８

[00123]１．５ｇ（７．０ｍｍｏｌ）の化合物１を１．９５ｇのブロモドデカン（２当量）と混合し、４０ｍｌのCH_3CNに溶解させた。得られる溶液を撹拌しながら加熱して、２４時間穏やかに還流させた。反応が完了した後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2、１：３、ｖ／ｖ）によって精製して、ブロモ－第四級アンモニウム塩を得、これを最小量の水に溶解させ、アニオン交換樹脂（Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ　Ｒ　ＩＲＡ－９００、Ｃｌ$^-$）にゆっくりと通して、７を白色の固体として得た。

【０１２４】

[00124]７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）３．６２（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ）、３．４１～３．４３（ｍ，４Ｈ）、３．１８（ｓ，６Ｈ）、２．１４～２．１７（ｍ，２Ｈ）、１．７６～１．７７（ｍ，２Ｈ）、１．４７（ｓ，６Ｈ）、１．３２～１．４０（ｍ，１８Ｈ）、０．９２（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ，δ）１７９．７、１５６．８、６３．８、６０．７、５８．９、５１．３、３５．５、３１．９、２９．７、２９．６、２９．４、２９．０、２６．０、２３．９、２２．６、２２．３、２１．５、１８．９；

【０１２５】

[00125]ｔ－ＢｕＯＨと水の溶液（ｔ－ＢｕＯＨ：H_2O、４：１、ｖ／ｖ）に、非塩素化前駆体７を加えた。得られる溶液を引き続いて過剰の次亜塩素酸ｔ－ブチル（３～４当量）に加え、終夜撹拌した。真空下で過剰の次亜塩素酸ｔ－ブチル及び溶媒を除去し、対応する塩素化化合物８を白色又は黄色の固体として得た。

【０１２６】

[00126]８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ

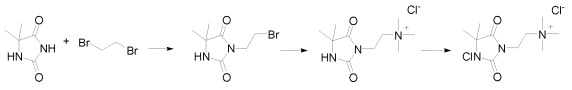
45

）３．７４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）、３．３３～３．３７（ｍ，４Ｈ）、３．１６（ｓ，６Ｈ）、２．１５～２．１７（ｍ，２Ｈ）、１．７６～１．７７（ｍ，２Ｈ）、１．５２（ｓ，６Ｈ）、１．３２～１．３８（ｍ，１８Ｈ）、０．９２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ，δ）１７５．７、１５５．０、６６．１、６０．７、５９．９、５１．７、３６．７、３１．９、２９．７、２９．６、２９．４、２９．３、２５．８、２２．６、２２．２、２１．５、２１．３、１３．９；

【０１２７】

実施例１１：前駆体９及び化合物１０の調製

【化５７】



Ｊ　　Ａ　　９　　１０

[00127]３．２ｇ（２５．４ｍｍｏｌ）の化合物Ｊを７．２ｇの炭酸カリウム（３当量）と混合し、次いで１６０ｍｌのアセトンに溶解させ、３０分間還流させた後、６．６ｍｌ（１．３当量）の１，２－ジブロモエタンを加え、続いて６時間継続して還流させた。

反応が完了した後、セライトに通して余分の塩を濾別し、次いで風乾した。残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン、３：２～４：１、ｖ／ｖ）によって精製して、Ａを白色の固体として得た。

【０１２８】

[00128]Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，３００ＭＨｚ，δ）６．１５（広幅，１Ｈ）、３．９２（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ）、３．６１（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ）、１．４８（ｓ，６Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，７５ＭＨｚ，δ）１７７．１、１５６．１、５９．０、３９．７、２８．１、２５．１。

【０１２９】

[00129]１．８５ｇ（７．８７ｍｍｏｌ）の化合物Ａ及び５ｍｌ（２．２当量）のトリメチルアミンを２５ｍｌの９５％エタノールに溶解させ、次いで２４時間還流させた。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、カラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2、１：３～２：３、ｖ／ｖ）精製にかけると、ブロモ－第四級アンモニウム塩が得られ、これを最小量の水に溶解させ、アニオン交換樹脂（Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ　Ｒ　ＩＲＡ－９００、Cl^-）にゆっくりと通して、９を白色の固体として得た。

【０１３０】

[00130]９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）４．０２（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ）、３．６５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、３．２５（ｓ，６Ｈ）、１．４５（ｓ，６Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ，δ）１７９．０、１５６．３、６２．５、５９．４、５３．４、３２．６、２３．４。

46

【０１３１】

[00131]ｔ－ＢｕＯＨと水の溶液（ｔ－ＢｕＯＨ：H_2O、４：１、ｖ／ｖ）に、非塩素化前駆体９を加えた。得られる溶液を引き続いて過剰の次亜塩素酸ｔ－ブチル（３～４当量）に加え、終夜撹拌した。真空下で過剰の次亜塩素酸ｔ－ブチル及び溶媒を除去し、対応する塩素化化合物１０を白色又は黄色の固体として得た。

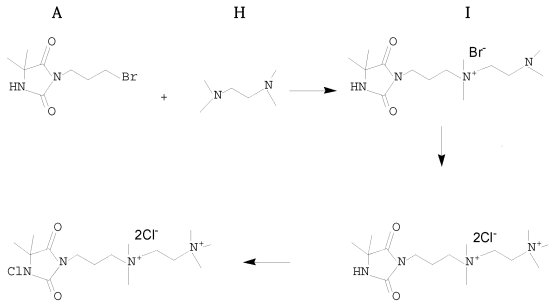
【０１３２】

[00132]１０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）４．１２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、３．６９（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ）、３．２７（ｓ，６Ｈ）、１．５３（ｓ，６Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ，δ）１７６．１、１５４．６、６６．６、６２．２、５３．４、３５．５、２０．９；

【０１３３】

実施例１２：前駆体１１の調製

【化５８】



１２　　１１

[00133]１．５ｇ（６．０２ｍｍｏｌ）の臭化物Ａを２５ｍｌのCH_3CNに溶解させた後、４．５ｍｌ（５当量）のＮ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルエチレンジアミンＨを加えた。得られる溶液を撹拌しながら加熱して、１８時間穏やかに還流させた。黄色がかった溶液を通風乾燥し、次いで残渣をカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2、１：３、ｖ／ｖ）によって精製して、Ｉを黄色がかった油状物（１．３ｇ、７６％）として得た。

【０１３４】

[00134]Ｉ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）３．６１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）、３．４９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）、３．４１（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ、２Ｈ）、３．１５（ｓ，６Ｈ）、２．８３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）、２．３０（ｓ，６Ｈ）２．０９～２．１８（ｍ，２Ｈ）、１．４５（ｓ，６Ｈ；）；

【０１３５】

[00135]^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，７５ＭＨｚ）δ［ｐｐｍ］：１８０．５７、１５７．０４、６１．８、６０．７、５９．２、５３．５、４４．４、４３．７、３５．４、２３．６、２１．４

【０１３６】

47

[00136]０．９ｇの合成された化合物Ｉ（３．１５ｍｍｏｌ）を、CH_3CNとCH_3OHからなる溶液（CH_3CN：CH_3OH＝２：１、ｖ／ｖ）に溶解させ、合計３０ｍｌとした。２ｍｌのヨウ化メチル（１０当量）を加え、得られる溶液を室温で２２時間継続して撹拌した。溶媒及び過剰のヨウ化メチルを、通風、続いて真空によって除去した。

得られる黄色がかった油状物をＭｅＯＨに溶解させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2、１：３～１：２、ｖ／ｖ）によって精製して、ヨード－第四級アンモニウム塩を黄色の固体として得た。次いで、黄色の固体を最小量の水に溶解させ、アニオン交換樹脂（Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ　Ｒ　ＩＲＡ－９００、Cl^-）にゆっくりと通して、１１を白色の固体として得た。

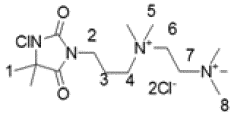
【０１３７】

[00137]１１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）４．０３（ｓ，４Ｈ）、３．６３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）、３．５４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）、３．３２（ｓ，１５Ｈ）、２．２１（ｍ，２Ｈ）、１．４６（ｓ，６Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，７５ＭＨｚ）δ［ｐｐｍ］：１８０．７、１５６．８、６３．１、５９．３、５６．３、５７．５、５３．８、３５．２、２３．４、２１．４。

【０１３８】

[00138]実施例１３：化合物１２の調製

【化５９】



１２

【０１３９】

[00139]　ｔ－ＢｕＯＨと水の溶液（ｔ－ＢｕＯＨ：H_2O、４：１、ｖ／ｖ）に、非塩素化前駆体１１を加えた。得られる溶液を引き続いて過剰の次亜塩素酸ｔ－ブチル（３～４当量）に加え、終夜撹拌した。真空下で過剰の次亜塩素酸ｔ－ブチル及び溶媒を除去し、対応する塩素化化合物１２を白色又は黄色の固体として得た。

【０１４０】

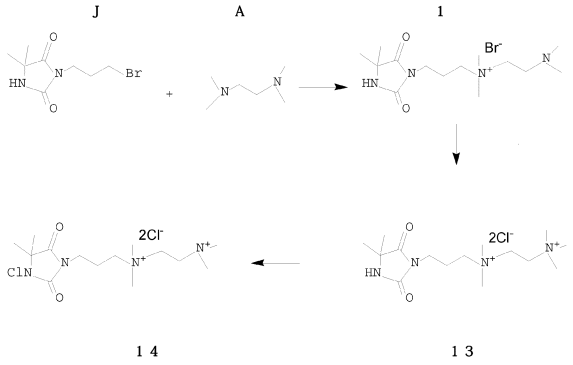
[00140]１２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）４．０３（ｍ，４Ｈ）、３．７２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ　２Ｈ）、３．５６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ）、３．３２（ｓ，９Ｈ）、３．２６（ｓ，６Ｈ）、２．２１～２．２６（ｍ，２Ｈ）、１．４９（ｓ，６Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ，δ）１７６．９、１５５．６、６３．３、５９．３、５７．９、５６．５、５３．５、５１．２、３５．３、２３．４、２１．２；

【０１４１】

48

実施例１４：前駆体１３の調製

【化６０】



１４　　１３

[00141]３．２８ｇ（２６ｍｍｏｌ）の５，５－ジメチルヒダントインＪを７．２ｇ（５２ｍｍｏｌ、２当量）のK_2CO_3と混合し、１５０ｍｌのアセトンに溶解させた。得られる懸濁液を２０分間加熱還流した後、８．０ｍｌの１，３－ジブロモプロパン（３当量）を加えた。還流を合計４時間持続させた。アセトンを風乾によって除去し、残渣を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を取得し、もう２回洗浄した。濃縮した有機層をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン、１：２、ｖ／ｖ）によって精製して、１４を白色の固体（５．２ｇ、８０％）として得た。

【０１４２】

[00142]１．２ｇ（４．８ｍｍｏｌ）の臭化物ＡをＥｔＯＨ溶液（３０ｍｌのＥｔＯＨ＋３ｍｌのH_2O）に溶解させ、これに１．６ｇ（２４ｍｍｏｌ、５当量）のジメチルアミン水溶液を加えた後、５当量のＮａＯＨを加えた。得られる溶液を真空下で終夜加熱還流した。溶媒及び過剰のジメチルアミンを風乾によって除去し、残渣を、ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2（１：５、ｖ／ｖ）を溶離液とするカラムクロマトグラフィーによって精製すると、１が白色の固体（０．７ｇ、５１％）として得られた。

【０１４３】

[00143]１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）３．５５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）、２．６５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ；）、２．４６（ｓ，６Ｈ；Ｎ（CH_3）$_2$）、１．８８（ｍ，２Ｈ；）、１．４４（ｓ，６Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ）δ［ｐｐｍ］：１８１．０、１５７．３、５８．８、５５．６、４３．６、３６．０、２４．３、２３．７

【０１４４】

[00144]０．２５ｇ（１．１７ｍｍｏｌ）の化合物１を１０ｍｌのCH_3CNに溶解させた後、０．３２ｇ（１．１当量）の臭化物Ａを加えた。浮遊した白色の固体が最初に生成したが、加熱還流するうちに最後には消失した。透明な溶液を真空下で２４時間還流させた。溶媒を除去した後、カラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2、１：３、ｖ／ｖ）によって精製すると、ブ

49

ロモ－第四級アンモニウム塩が得られ、これを最小量の水に溶解させ、アニオン交換樹脂（Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ Ｒ ＩＲＡ－９００、Ｃｌ－）にゆっくりと通して、１３を白色の固体（０．４６ｇ、９４％）として得た。

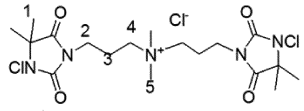
【０１４５】

[00145]１３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）３．６（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）、３．３７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）、３．１２（ｓ，３Ｈ）、２．１０、（ｍ，２Ｈ）、１．４５（ｓ，６Ｈ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ）δ［ｐｐｍ］：１８０．７、１５７．１、６１．３、５９．２、５０．８、３５．２、２３．６、２１．２

【０１４６】

実施例１５：化合物１４の調製

【化６１】



１４

[00146]ｔ－ＢｕＯＨと水の溶液（ｔ－ＢｕＯＨ：H_2O、４：１、ｖ／ｖ）に、非塩素化前駆体１３を加えた。得られる溶液を引き続いて過剰の次亜塩素酸ｔ－ブチル（３～４当量）に加え、終夜撹拌した。真空下で過剰の次亜塩素酸ｔ－ブチル及び溶媒を除去し、対応する塩素化化合物１４を白色又は黄色の固体として得た。

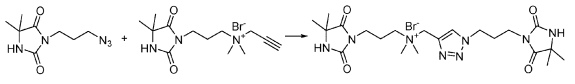
【０１４７】

[00147]５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ）δ［ｐｐｍ］：３．７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）、３．３７（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ）、３．１３（ｓ，３Ｈ）、２．１３、（ｍ，２Ｈ；）、１．５３（ｓ，６Ｈ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ）δ［ｐｐｍ］：１７６．７、１５５．４、６６．５ ６１．３、５０．９、３６．５、２１．３、２０．９。

【０１４８】

実施例１６：前駆体２７の調製

【化６２】



Ｅ ２７

[00148]Ｅ（１．４０ｇ、４．２ｍｍｏｌ）のCH_3OH（３０ｍＬ、３ｍＬのH_2Oを含有する）溶液に、室温で、アジド－ＤＭＨ前駆体３－（３－アジドプロピル）－５，５－ジメチルイミダゾリジン－２，４－ジオン（１．０６ｇ、５．０ｍｍｏｌ）を加えた。クリック触媒$CuSO_4$（１Ｍ、０．４２ｍＬ）及び銅粉末（１．８８ｇ、２９ｍｍｏｌ）を加えて、接続反応を開始した。懸濁液を撹拌しながら２４時間室温に保った後、固体を濾過した。濾液をフラッシュシリカゲルカラムにかけて、３０％のＭｅＯＨ ＤＣＭ溶液を溶離溶媒として使用したとき、生成物２７（１．８ｇ、８０％）を得た。

50

この化合物は、そのＣｌ－形態に変換された後、塩素化された。

【０１４９】

[00149]２７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（D_2O，３００ＭＨｚ，δ）８．４０（ｓ，１Ｈ）、４．７０（ｓ，２Ｈ）、４．５６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ）、３．６２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，４Ｈ）、３．５５（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，４Ｈ）、３．２８～３．３３（ｍ，２Ｈ）、３．１６（ｓ，６Ｈ）、２．３７～２．２４（ｍ，４Ｈ）、１．４３（ｓ，６Ｈ）、１．４１（ｓ，６Ｈ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（D_2O，７５ＭＨｚ，δ）未測定。；（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：未測定。

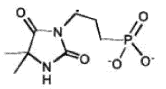
【０１５０】

実施例１７：カチオン性Ｎ－ハラミン類似体－化合物２の抗菌活性

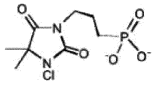
試験化合物：

[00150]互いに共有結合しているカチオン性部分とＮ－ハラミン部分の構造を含む化合物の抗菌活性を試験するために、カチオン電荷を有するヒダントイン誘導体である前駆体１を合成し、そのＮ－クロラミン対応物（化合物２）に変換した。比較のために、アニオン電荷を有するヒダントイン誘導体（アニオン性前駆体４２）も合成し、Ｎ－クロラミンに変換した（アニオン性化合物４３）。

【化６３】



４２



４３

【０１５１】

[00151]化合物１及び４２の両方を使用して対照とした。

【０１５２】

試験培養物：

[00152]典型的なグラム陰性細菌である大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）（Ｅ．ｃｏｌｉ）及び典型的なグラム陽性細菌である黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）の菌株を調査した。臨床分離菌である医療関連ＭＲＳＡ（ＨＡ－ＭＲＳＡ）分離菌＃７７０９０、市中関連ＭＲＳＡ（ＨＡ－ＭＲＳＡ）＃７０５２７、並びに多剤耐性大腸菌（ＭＤＲ大腸菌）分離菌＃７００９４及び＃９５８８２は、カナダの病院において抗微生物抵抗性を査定しているＣＡＮＷＡＲＤ（Ｃａｎａｄｉａｎ Ｗａｒｄ Ｓｕｒｖｅｉｌｌａｎｃｅ）研究（ｗｗｗ．ｃａｎｒ．ｃａ）から入手した。

大腸菌ＡＴＣＣ２５９２２及びＭＲＳＡ ＡＴＣＣ３３５９２は、アメリカ培養細胞系統保存機関（ＡＴＣＣ）（ヴァージニア州マナッサス）から入手した。

51

【０１５３】
方法：
[00153]モデル研究において、本発明者らは、小分子２及び４３の殺菌性能を、各細菌につき３種類の菌株に対して、１５ｐｐｍの濃度で調査した。
【０１５４】
[00154]細菌培養にはトリプトンソーヤ寒天（ＴＳＡ）を使用した。ストックから継代培養した後、細菌を３７℃で１８～２０時間成長させて、対数期培養物を得た。２及び４３の殺生物活性を、次のとおりに完結させた。遠心管に入った２０ｍＬの細菌懸濁液（１０^{6}～１０^{7}コロニー形成単位（ＣＦＵ）／ｍＬ）に、３０μＬの２又は４３の溶液（０．２８Ｍ保存液）をそれぞれ加えて、最終１５ｐｐｍ［Ｃｌ$^{+}$］を実現した。消毒剤に曝す時間測定を、合成化合物２又は４３を加えて直ちに開始した。それぞれ５分、１０分、及び２０分間接触させた後、１．０ｍＬの一定分量を抜き取り、等体積の０．０２Ｎチオ硫酸ナトリウムＰＢＳ溶液（０．０５Ｍ、ｐＨ７．０）に加えた。失活させた懸濁液を段階希釈し、得られる各希釈物１００μＬを栄養寒天平板に載せた。同じ手順を対照としての化合物１及び４２にも適用した。３７℃で２４時間インキュベートした後、平板上の生存細菌コロニーをカウントした。細菌の減少を次式に従って報告した。
細菌の低減百分率（％）＝（Ａ－Ｂ）／Ａ×１００
対数低減＝Ｌｏｇ（Ａ／Ｂ）
【０１５５】
[00155]ここで、Ａは、対照から回収された細菌の数（ＣＦＵ／ｍＬ）であり、Ｂは、２又は４３から回収された細菌の数（ＣＦＵ／ｍＬ）である。
【０１５６】
結果：
[00156]表１に示すとおり、化合物２は、５分以内に６種類すべての細菌株の完全な死滅を示したのに対し、４３では、同じ時間枠で有意な減少が認められなかった。４３については、完全な死滅又は３を上回る対数低減は、ＭＲＳＡ＃７７０９０以外で、２０分の接触時間で実現されただけである。負電荷と比べて、正電荷は、Ｎ－クロラミン化合物のより急速な細菌死滅の一助となったことが示唆された。（ＭＲＳＡ＃７７０９０以外で）３を上回る対数低減又は完全な死滅が、それでも接触時間を２０分に延長した後に４３によって実現できることから、本発明者らは、負電荷によって、４３の全体としての抗菌能力は損なわれることなく、単に死滅動態が妨げられるという結論に至った。
【表１】

52

表1. 3種類の大腸菌及び3種類のMRSA株に対する2及び43の抗菌効力

	細菌[a]	合成化合物[b]	種々の接触時間(分)での細菌減少					
			5		10		20	
			%	Log_{10}	%	Log_{10}	%	Log_{10}
グラム陰性	*大腸菌* ATCC 25922	**2**	100	6.63	100	6.63	100	6.63
		43	28.5±3.4	0.15	99.96±0.00	3.40	100	6.63
	MDR*大腸菌* (#70094)	**2**	100	6.17	100	6.17	100	6.17
		43	35.6±1.9	0.19	66.8±0.5	0.48	100	6.17
	MDR*大腸菌* (#95882)	**2**	100	6.67	100	6.67	100	6.67
		43	4.6±1.2	0.02	99.75±0.02	2.59	99.94±0.03	3.24
グラム陽性	MRSA ATCC33592	**2**	100	6.60	100	6.60	100	6.60
		43	6.2±0.9	0.028	98.83±0.12	1.94	99.94±0.01	3.19
	MRSA (#70527)	**2**	100	6.76	100	6.76	100	6.76
		43	32.5±3.5	0.17	99.78±0.00	2.97	100	6.76
	MRSA (#77090)	**2**	100	6.16	100	6.16	100	6.16
		43	37.1±10.6	0.2	52.8±4.5	0.33	74.2±0.5	0.59

a. 接種物濃度:1.46～5.87×10^{6}CFU/mL
b. 化合物**1**及び**42**を対照として使用した。

【０１５７】
実施例１８：カチオン性Ｎ－ハラミン類似体－化合物２、１２、１４、１５及び１６の抗菌活性
化合物２、１２、１４、１５及び１６の抗菌活性を同様に試験した。
試験培養物：
[00157]最初に、いくつかのコロニーを、カチオン補充したＭｕｅｌｌｅｒ－Ｈｉｎｔｏｎブロス（Ｏｘｏｉｄ、カナダ国オンタリオ州ネピアン）に、０．５マックファーランド規準と同等の密度（１×１０^{8} ｃｆｕ／ｍＬ）で懸濁させることにより、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）の対数期培養物を調製した。次いで、この懸濁液を１：１００に希釈し、希釈された懸濁液２０μＬを、カチオン補充したＭｕｅｌｌｅｒ－Ｈｉｎｔｏｎブロス６０ｍＬにさらに希釈した。３７℃で終夜成長させた後、懸濁液を１：１０又は１：００に希釈して、およそ１×１０^{6} 又は１×１０^{5} ｃｆｕ／ｍＬの接種物を得た。
【０１５８】
[00158]ＭＲＳＡの対数期培養物は、ＴＳＡブロスを代わりに使用した以外は、同様の方法を使用して調製した。
【０１５９】
試験化合物：
[00159]化合物２、１２、１４、１５及び１６を、以下に記載する方法を使用して試験した。
【０１６０】
方法：
[00160]合成化合物の殺生物活性を、次のとおりに完結させた。遠心管に入った２０ｍＬの細菌懸濁液（１０^{5}又は１０^{6} ｃｆｕ／ｍＬ）に、３０μＬの合成化合物溶液（０．２８２Ｍの保存液）を加えて、最終［Ｃｌ$^{+}$］を１５ｐｐｍとした。消毒剤に曝される時間測定を、合成化合物を加えて直ちに開始した。所定の接触時間の後、１．０ｍＬの一定分量を抜き取り、等体積の０．０２Ｎチオ硫酸ナトリウムＰＢＳ溶液（０．１Ｍ、ｐＨ７．４）に加えた。失活させた懸濁液を段階希釈し、得られる各希釈物１００μＬを栄養寒天平板に載せた。３７℃で２４時間インキュベートした後、平板上の生存細菌コ

53

ロニーをカウントした。細菌の減少を次式に従って報告した。

細菌の低減百分率（%）＝（Ａ－Ｂ）／Ａ×１００

対数低減＝Ｌｏｇ（Ａ／Ｂ）（４）

【０１６１】

[00161]ここで、Aは、出発接種物中の細菌の数（ｃｆｕ／ｍＬ）であり、Bは、合成化合物から回収された細菌の数（ｃｆｕ／ｍＬ）である。

【０１６２】

結果：

[00162]化合物２、１２及び１４は、ＣＡ－ＭＲＳＡ４００６５及び緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）７３１０４で調べた。化合物２、１２及び１４は、10^6 ｃｆｕ／ｍＬの緑膿菌を、接触６０分以内で有意に減少させることはできないと思われる。

【０１６３】

[00163]化合物２、１２及び１４のＣＡ－ＭＲＳＡ４００６５に対する不活化効力の結果を表２に示す。

【表２】

表2:化合物2、12及び14のCA-MRSA40065に対する抗菌効力

細菌	合成化合物[b]	種々の接触時間(分)での細菌減少									
		1		3		5		10		60	
		%	Log_{10}	%	Log_{10}	%	Log_{10}	%	Log_{10}	%	Log_{10}
CA-MRSA 40065	2			92.8	1.14	93.8	1.20	90.3	1.01	99.6	2.36
	12			88.0	0.92	92.3	0.92	94.2	1.24	99.5	2.31
	14	85.8	0.85	79.1	0.68	64.3	0.45	91.9	1.09	99.5	2.32

注:接種物濃度:1.57～1.75×10^5CFU/mL。化合物はすべて、15ppm[Cl^+]に相当する濃度で調製した。

【０１６４】

[00164]化合物２、１２及び１４はすべて、ＣＡ－ＭＲＳＡに対するその効力が非常に似通っていると思われる。１０分の時点で、すべてが９０％を上回る抑制を実現し、６０分の時点で、すべてが９９％を上回る抑制を実現した。次いで、化合物２、１２及び１４を、10^5 ＣＦＵ／ｍＬの緑膿菌で調べており、データを表３に示す。

【表３】

表3:化合物2、12及び14の緑膿菌73104に対する抗菌効力

合成化合物	種々の接触時間(分)での細菌減少							
	3	5	10		60		90	
	%	%	%	Log_{10}	%	Log_{10}	%	Log_{11}
2	37.6 ± 1.9	26.6 ± 12.5	61.5 ± 1.9	0.41 ± 0.02	100	5.35	100	5.35
12	39.8 ± 10.0	44.7 ± 1.9	62.8 ± 1.3	0.43 ± 0.01	100	5.35	100	5.35
14	22.6 ± 4.4	24.8 ± 10.0	26.6 ± 12	0.14 ± 0.07	100	5.35	100	5.35

注:接種物濃度:2.26×10^5CFU/mL。化合物はすべて、15ppm[Cl^+]に相当する濃度で調製した。

【０１６５】

[00165]化合物２及び１２は両方とも、１０分間の接触後に６２％程度の減少を示したのに対し、化合物１４の場合、２６．６％の減少しか実現されなかった。化合物１４は、化合物２及び１２よりゆっくりとした死滅を示すとみられる。６０分の接触は、３種類すべての化合物について、緑膿菌の完全な死滅（５ｌｏｇ）を引き起こすのに十分な長さであるので、より多くの接触継続時間を試験した。化合物２、１２、１４、及び１５、１６の抗菌力学を、表４及びグラフ１に示す。

54

【表４】

表4:化合物2、12、14、及び15、16の緑膿菌73104に対する抗菌効力

化合物	種々の接触時間(分)での細菌減少											
	3		5		10		20		30		45		60	
	%	Log	%	Log	%	Log	%	Log	%	Log	%	Log	%	Log
2	37.6± 1.9	0.2	26.6± 12.5	0.14	61.5± 1.9	0.41	99.65	2.46	99.99	4.02	99.99	4.67	100	5.47
12	39.8± 10.0	0.22	44.7± 1.9	0.26	62.8± 1.3	0.43	99.70± 0.1	2.50	100	4.82	100	5.47	100	5.47
14	22.6 ±4.4	0.11	24.8± 10.0	0.13	26.6± 12.5	0.14	70.8± 5.2	0.54	99.96± 0.02	3.39	100	5.47	100	5.47
15	75.7 ±22.6	0.74	98.4± 1.4	1.88	99.9± 0.05	3.02	99.97± 0.05	4.32	100	5.47	100	5.47	100	5.47
16	99.6 ±0.4	2.62	99.97 ±0.05	4.32	100	5.47	100	5.47	100	5.47	100	5.47	100	5.47

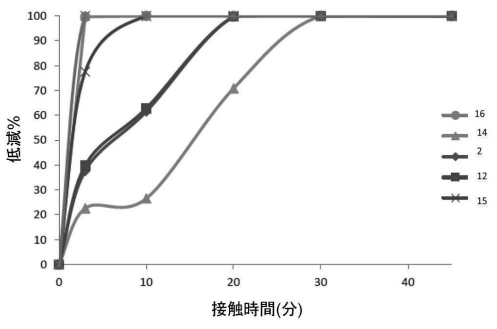
注:接種物濃度:2.26～2.98×10^5CFU/mL。化合物はすべて、15ppm[Cl^+]に相当する濃度で調製した。

【０１６６】

[00166]試験したすべての化合物の中で、化合物１４が最もゆっくりとした死滅プロファイルを示すことがはっきりと見てとれる。すなわち、２０分の接触で１未満の対数低減。すべての殺生剤の、水溶液を介した細胞表面への拡散は、不活化過程における律速ステップではないと見られる。したがって、分子の電荷密度は、死滅力学において肝要な役割を果たさない可能性がある。その代わりとして、化合物２、１２及び１４の分子の大きさは、緑膿菌のようなグラム陰性細菌とのその相互作用において重要である（小さいほど、外膜を通過するのに好適である）。しかし、分子の大きさは、外膜をもたないグラム陽性生物に対しては要因とならない可能性がある。そのため、ＭＲＳＡに対するその死滅力学では、化合物２、１２及び１４について明らかな差が認められなかった。意外にも、かさ高な分子１５は、Ｎ－クロラミン化合物２、１２及び１４のすべてより急速に緑膿菌を死滅させる。長アルキル鎖第四級アンモニウムカチオンは、細胞膜に孔を空けて細胞質を浸出させ、同時に、Ｎ－クロラミン成分により細胞の内側に酸化ストレスが働くのを可能にすることができる。

【数１】

グラフ１：接触時間に対しての化合物２、１２、１４、及び１５、１６による細菌減少のパーセント



【０１６７】

[00167]化合物１５及び１６は、ＭＲＳＡでも調べており、結果を表５に示す。

【表５】

55

表5. 15及び16のCA-MRSA40065に対する抗菌効力

分子	種々の接触時間(分)での細菌減少												
	3		5		10		20		30		45		60	
	%	%	Log	%		Log	%	Log	%	Log	%	Log	%	
15	86.9	79.5	0.69	85.1	0.83	67.8	0.49	79.8	0.70	92.6	1.13	87.3	0.89	
16	84.4	93.4	1.18	99.8	2.77	100	6.45	100	6.45	100	6.45	100	6.45	

注:接種物濃度:2.83×10^{5}CFU/mL。化合物はすべて、15ppm[Cl^+]に相当する濃度で調製した。

【０１６８】

[00168]化合物１６は、５分以内に対数低減が１を上回る死滅プロファイルを有し、化合物１５は、接触継続時間（３～６０分）に関係なく低減が８０％程度となる死滅プロファイルを有する。化合物１５では、おそらくその長いアルキル鎖が１個の細菌細胞に捕らわれ、他の細菌細胞に対してそれ以上死滅させることができないために、化合物２、１２及び１４ほど急速な死滅がなされない。したがって、低減は、接触継続時間を延長しても進まない。言い換えれば、化合物１５の死滅能力は、溶液中の大量の細菌（２．８３×１０^5 ｃｆｕ／ｍＬ×２０ｍＬ）によって制圧される。化合物１６は、それでも化合物２、１２及び１４より急速な死滅力学を保持し、Ｎ－クロラミンと長アルキル鎖第四級アンモニウムカチオンの相乗的な殺菌活性の可能性が示唆される。

【０１６９】

[00169]化合物１６は、化合物１５及び１２より良好な抗菌効力を有する。Ｎ－クロラミンと長アルキル鎖第四級アンモニウム塩は、溶液中で相乗的な殺菌活性を発揮する可能性がある。

【０１７０】

実施例１９：カチオン性Ｎ－ハラミン類似体－化合物５、６、７、８及び１０の抗菌活性

[00170]化合物５、６、７、８及び１０の抗菌活性を試験した。

【０１７１】

試験培養物：

[00171]緑膿菌（＃７３１０４、グラム陰性）及び黄色ブドウ球菌（ＭＲＳＡ）（＃４００６５、グラム陽性）をモデル微生物として使用して、化合物の抗菌機能を調べた。緑膿菌及びＭＲＳＡは、両方ともバイオセイフティーレベル２の微生物であり、生物災害を起こす潜在的可能性があることを留意すべきである、したがって、生物学的セイフティーレベル２のキャビネットにおいて以下の抗菌アセスメントを実施し、安全予防策に厳重に従った。

【０１７２】

試験化合物：

[00172]化合物５、６、７、８及び１０を、以下に記載する方法を使用して試験した。

【０１７３】

方法：

[00173]トリプトンソーヤ寒天平板を細菌細胞成長のプラットフォームとして使用し、ボトル（ＣＭ０１３１、ＯＸＯＩＤ）にある取扱説明書に従って調製した。調製した寒天は、オートクレーブ処理した後、６５℃に保ち、得られる寒天平板を冷蔵庫にて３～４℃で保管した。ガラス器具及び関係材料はすべて、使用前に、オートクレーブ処理するか、又は７０％エタノールで消毒した。

56

【０１７４】

[00174]各細菌型のいくつかのコロニーを、濃度を０．５マックファーランド規準と同等（１×１０^8 ｃｆｕ／ｍｌ）とした、ブロス溶液（緑膿菌についてはカチオン補充したＭｕｅｌｌｅｒ－Ｈｉｎｔｏｎブロス、ＭＲＳＡについてはトリプチックソイブロス）に懸濁させた。次いで、この懸濁液を１：１００に希釈し、希釈された懸濁液２０μＬを、カチオン補充したＭｕｅｌｌｅｒ－Ｈｉｎｔｏｎブロス又はトリプチックソイブロス６０ｍＬにさらに希釈した。次いで、調製した接種物を、３７℃で終夜インキュベートして、対数期培養物を得た。各微生物調査について、細胞懸濁液０．２ｍｌ（緑膿菌については０．０２ｍｌ）を、リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ、０．１Ｍのリン酸二水素ナトリウム、０．１Ｍのリン酸水素ナトリウム、ｐＨ７．４）１９．８ｍＬ（緑膿菌については１９．９８ｍＬ）に希釈して、細胞濃度を１０^6～１０^7 ｃｆｕ／ｍＬ（緑膿菌については１０^5 ｃｆｕ／ｍｌ）とした。合成した各化合物の溶液（０．２８Ｎ保存液）３０μＬを細胞懸濁液に加えて、１５ｐｐｍの［Cl^+］を実現し、即座に時間測定を開始した。反応の間、混合物を数回ボルテックス撹拌した。所望の時間間隔で接触させた後、１．０ｍｌの細胞懸濁液を抜き取り、０．０２Ｎチオ硫酸ナトリウム及び／又はＬｅｔｈｅｅｎ（１％のレシチン、１０％のペプトン、及び０．５％のｔｗｅｅｎ８０がｐＨ７．４のＰＢＳに溶解したもの）１．０ｍｌに加えて、殺菌効果を失活させた。次いで、失活させた懸濁液を段階希釈し（前のものの１０分の１の濃度にし）、各希釈物１００μＬを寒天平板に載せた。素地が同じであるが合成した化合物を加えていない対照としてのブランクに、同じ手順を適用した。３７℃で２２時間インキュベートした後、寒天平板上の細菌コロニーを数えた。

細菌の低減百分率（％）＝（Ａ－Ｂ）／Ａ×１００

Ｌｏｇ（低減）＝ｌｏｇ（Ａ／Ｂ）

【０１７５】

[00175]ここで、Ａは、対照における細菌コロニーの数（ｃｆｕ／ｍＬ）であり、Ｂは、合成した化合物の影響下での細菌コロニーの数である。

【０１７６】

結果：

[00176]本発明者らはさらに、カチオン性ＱＡＣ中心に結び付いたアルキル鎖の長さが抗菌作用に及ぼす影響を精査した。ポリマー基材又はシリカナノ粒子上でのＤＭＨ部分なしのドデシル及びヘキシルアルキル鎖ＱＡＣの抗菌効力は、他の研究グループによって調査されており、両方が抗菌効力を示している。ドデシル及びヘキシル

57

アルキル鎖ＱＡＣ　ＤＭＨ類似体は、両方ともこの調査において合成されており、それぞれ化合物７及び１０と呼ぶ。塩素化前の他のＤＭＨ類似体とは異なり、化合物７は、おそらくは出発濃度の差により、ＭＲＳＡに対してはある程度の抗菌活性ではあるが、緑膿菌に対して優れた効力を示した（表１０）。

【０１７７】

[00177]ヘキシルを伴ったＱＡＣは、ドデシルを伴ったＱＡＣに比べて、塩素化前には殺菌効果を全く示さず、塩素化後は弱い活性しか示さなかった。ヘキシルアルキル鎖とドデシルアルキル鎖の死滅動態の差は、不活化機序が異なることによるものであった。ドデシルの作用方式は、膜損傷を含み、膜損傷は、主としてＤＮＡ機能の抑制によって作用したヘキシルの過程に比べて急速な過程である。化合物７について、塩素化の前後で、緑膿菌に対する死滅動態に差はなく、出発濃度を10^5 ｃｆｕ／ｍｌから10^6 ｃｆｕ／ｍｌに高めた後も、差は見られなかった。しかし、化合物７についてのＭＲＳＡに対する塩素化後の死滅動態の有意な変化は、明白である。結果は、グラム陰性の緑膿菌が、ドデシルアルキル鎖に対してグラム陽性のＭＲＳＡより高い感受性を有することを示しており、これは、グラム陽性細菌細胞にある細胞膜の外側のペプチドグリカン層がより厚いためである可能性がある。

【表６】

表10.化合物5、6、7、8及び10の緑膿菌(73104)及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA40065)に対する種々の接触時間での抗菌効力

細菌	合成化合物	種々の接触時間(分)での細菌減少									
		1		3		5		10		60	
		%	log_{10}	%	log_{10}	%	log_{10}	%	log_{10}	%	log_{10}
グラム陽性MRSA	5	殺菌効果なし									
	6	78.3	0.66	78.9	0.67	82.8	0.76	89.3	1.00	99.2	2.11
	7	0	0	0	0	85.6.	0.85	99.7	2.59	100	6.26
	8	26.1	0.13	100	6.26	100	6.26	100	6.26	100	6.26
	10	81.7	0.74	76.7	0.63	68.2	0.50	84.5	0.81	95.3	1.33
		3		10		20		30		60	
グラム陰性緑膿菌	5	殺菌効果なし									
	6	42.7	0.24	49.3	0.30	68.6	0.50	97.0	1.52	100	5.80
	7	100	5.80	100	5.80	100	5.80	100	5.80	100	5.80
	8	100	5.80	100	5.80	100	5.80	21.4	5.80	100	5.80
	10	N/A	N/A	55.1	0.35	100	5.27	100	5.27	100	5.27

注:化合物は、15ppmの[Cl+]に相当する濃度とした。MRSAの接種物は、106cfu/mLとし、緑膿菌の接種物は、105cfu/mLとした。N/Aは、データが入手可能でなかったことを意味する。

【０１７８】

[00178]化合物２、７、８、及びドデシルＱＡＣ単独の殺菌活性を比較した場合、ドデシルＱＡＣと塩素化ＤＭＨを組み合わせることにより、グラム陽性ＭＲＳＡに対して相乗効果が存在する可能性があることも見出された。化合物２及び７が示す、３分以内でのＭＲＳＡの対数低減は、それぞれ、１．１４（表２を参照されたい）及び０であり、これを合計しても、効力は、化合物８単独によって示されるものよりはるかに弱くなる。緑膿菌は、第四級アンモニウム塩７に対してより脆弱であるために、緑膿菌に対して、10^5 又は10^6 ｃｆｕ／ｍＬの殺菌濃度で、非塩素化形態（７）と塩素化形態（８）とに死滅動態の差が認められなかったとしても、緑膿菌の

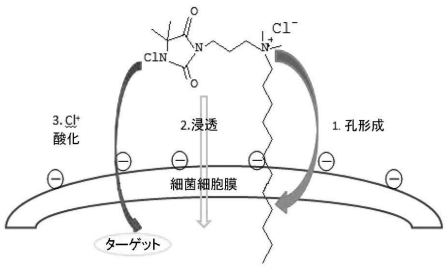
58

出発接種物濃度を10^7 ～10^8 ｃｆｕ／ｍＬにさらに高めれば、差が検出される可能性がある。

【０１７９】

[00179]可能性のある相乗効果の提唱されている抗菌機序は、３ステップで進行すると考えられる（スキーム１）。最初のステップは、長いアルキル鎖によって引き起こされる孔形成であり、続いて、全分子が細菌細胞に浸透し、ＱＡＣが蓄積され、酸化力のある塩素が生物受容体に移動することで、化合物８の抗菌効果が増強される可能性がある。

【数２】



ドデシルＱＡＣ連結型ＤＭＨ類似体が発揮する可能性のある相乗効果の提唱される作用方式

【０１８０】

所見

[00180]ＱＡＣのＮ－クロラミン（ＤＭＨ）に対する数量比に応じた、合成した化合物のグラム陽性ＭＲＳＡ及びグラム陰性緑膿菌に対する抗菌活性を観察した。比が０．５である化合物が最も遅い死滅動態を示したが、１の比と２の比に有意差は認められなかったことが示された。ドデシルＱＡＣをＮ－クロラミンに結合させることにより、抗菌活性は大いに増強されたが、ヘキシルＱＡＣ連結型ＤＭＨは、顕著な活性の増大を示さなかった。１つのドデシルＱＡＣをＮ－クロラミンに連結することにより、相乗効果が存在する可能性がある。

【０１８１】

実施例２０：「クリック可能な」誘導体のＰＥＴ及び綿への固定－誘導体２９及び３０

[00181]クリック可能な誘導体をＰＥＴ及び綿にグラフトした。

【０１８２】

基材（ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ及びＰＭＢＡＡ－ｇ－綿）の調製

[00182]誘導体２９及び３０のＰＥＴ表面への結合は、ポリ（ＭＢＡＡ）の相互浸入網目構造（ＩＰＮ）（（ＰＭＢＡＡ）、図１）をＰＥＴ表面に形成させることにより完了した（ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴと名付ける）（Ｌｉら、Ｐｏｌｕｍｅｒ　５３（２０１２）６７～７８）。

【０１８３】

[00183]合成アジド誘導体を綿布上に結合させるために、まずＰＭＢＡＡを、過硫酸カリウム（ＰＰＳ）で開始されるラジカルグラフト重合によって綿にグラフトして（ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿と称する）、表面アルキニル基を与えた（図１）。

59

【０１８４】

[00184]モノマーＭＢＡＡ（１．９２ｇ、１４ｍｍｏｌ）の混合溶媒（アセトン８ｍＬ＋脱イオン水３２ｍＬ）溶液に、開始剤の過硫酸カリウム（ＰＰＳ、０．４３ｇ、１．６ｍｍｏｌ）を加えた。開始剤を完全に溶解させた後、得られる溶液に一片の綿布（１０×１０ｃｍ）を浸漬し、必要な絞り度で２回パディング処理した（吸湿量１５０％）。パディングした布を６０℃で１０分間乾燥させ、１０５℃で３０分間硬化させ、次いで多量の水で洗浄した。次いで、布を、ソックスレー抽出機においてＭｅＯＨで２４時間抽出にかけて、グラフトされていないモノマー及びホモポリマーを除去した。その後、布を風乾し、デシケーターに入れて２４時間保管して、恒量に到達させた。得られた改変布を「ＰＭＢＡＡグラフト綿」（ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿）と呼んだ。グラフト百分率を次式に従って算出した。

グラフト百分率（％）＝（W_2 －W_1 ）／W_1

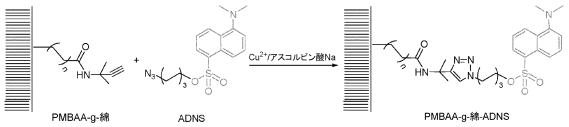
【０１８５】

[00185]ここで、W_1 及びW_2 は、それぞれ、もとの布及びグラフトされた布の重量である。

【０１８６】

[00186]ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿の減衰全反射（ＡＴＲ）スペクトル（図２（ａ））において、１６４７ｃｍ$^{-1}$ に出現した新たなピークは、ＰＭＢＡＡ中のアミドのカルボニル伸長部Ｃ＝Ｏの特徴を示している。Ｎ－Ｈ伸長は、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿のスペクトルに、３４２１ｃｍ$^{-1}$ に集中した広いピークを生じさせた（図２（ａ））。ＡＴＲの結果は、ＰＭＢＡＡが綿にうまくグラフトされたことを示唆した。ＰＭＢＡＡの綿上での分布を可視化するために、本発明者らは、以下に示す「クリック」化学法を使用して、我々の研究グループにおいて予め合成したアジド蛍光染料である、２－アジドエチル５－（ジメチルアミノ）ナフタレン－１－スルホネート（ＡＤＮＳ）をＰＭＢＡＡ－ｇ－綿に結合させた（ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－ＡＤＮＳと示す）。

【数３】



「クリック」反応を使用してのダンシル－アジド（ＡＤＮＳ）の結合

【０１８７】

[00187]クリック反応のプロトコールは、４４、２９、３０及び４５の固定についてのプロトコールと同じであった。未処理の綿も、１時間この反応過程にかけて、対照とした。「クリック」反応の後、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿及び未処理綿は両方とも、対照布上に緑色蛍光が認められなくなるまで、十分にすすいだ。

【０１８８】

[00188]図３に示すとおり、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－ＡＤＮＳ上には一様な緑色蛍光が認められたのに対し、対照

60

サンプル上には綿の青色自己蛍光が出現しただけであり、これにより、表面ＰＰＳによって誘発されたグラフト重合が成功しており、アルキニル基が綿表面に一様に分布したことが示された。

【０１８９】

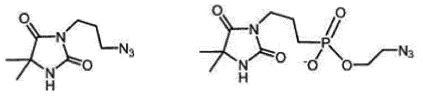
誘導体のＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ及びＰＭＢＡＡ－ｇ－綿への結合（「クリック」連結）

[00189]ＰＭＢＡＡ改変基材（ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ又はＰＭＢＡＡ－ｇ－綿）を取得したなら、以前に報告されているプロトコール（Ｌｉら、Ｐｏｌｙｍｅｒ　５３（２０１２）６７～７８）に従って、合成前駆体とＰＭＢＡＡ－ＰＥＴの「クリック」反応を実施し、合成アジド誘導体をＰＭＢＡＡ－ｇ－綿に同様の方法で共有結合させた。

【０１９０】

[00190]ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿布（１．２ｇ、グラフト百分率＝１．１％）を、（グラフトされた綿上の全ＰＭＢＡＡに基づいて算出した）当量の合成アジド誘導体を含有する２０ｍＬの混合溶媒（ｔ－ＢｕＯＨ／H_2 Ｏ＝１：１）にまず浸漬した。次いで、アスコルビン酸Ｎａ（４０％ｍｏｌ）及びCu^{2+}（１０％ｍｏｌ）を加えて、クリック反応を開始した。１時間振盪した後、綿布を取り出し、脱イオン水及びＭｅＯＨで十分に洗浄した。すすいだ綿を、次いで終夜風乾し、使用するまでデシケーターに入れて保管した。得られた、特定の前駆体が与えられた布を、ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ－（４４、２９、３０、４５）又はＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－（４４、２９、３０、４５）と名付けた。ここで、誘導体４４及び４５は、次のとおりである。

【化６４】



４４　　４５

【０１９１】

実施例２１：改変されたＰＥＴ及び綿－誘導体２９及び３０の活性化

[00191]共有結合による固定の後、すべての「クリック」改変ＰＥＴ及び綿布を塩素化して、クリックされた誘導体を対応するＮ－クロラミンに変換し、それによってその殺生物機能を活性化した。「クリック」改変ＰＥＴ及び綿布は両方とも、固体／液体比を１：５０（ｗ／ｗ）として、次亜塩素酸ナトリウム溶液で塩素化した。塩素化溶液の濃度は、必要に応じて、１５ｐｐｍから１５００ｐｐｍまで様々とした。３０分間継続して振盪した後、サンプルを脱イオン水で十分にすすぎ、次いで終夜風乾して、滴定分析又は抗菌試験を行った。

【０１９２】

[00192]塩素化ＮａＣｌＯ溶液の有効塩素を調整するこ

61

とにより、改変ＰＥＴ上には実質上同様のレベルの活性塩素が得られた。しかし、綿布は親水性であるので、塩素化溶液中の有効塩素の小さな変化によって、改変綿サンプル上の活性塩素がかなり変動する場合がある。

【０１９３】

[00193]したがって、本発明者らは、こうした「クリック」改変綿布の塩素化動態を調査した。

【０１９４】

[00194]以前の研究（Ｌｉら、Ｉｎｄ．Ｅｎｇ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．４８（２００９）６１３）に基づき、塩素化反応は、式１に従って、アミド濃度と一次の関係にあると考えることができるはずである。

ｖ＝－ｄ［アミド］／ｄｔ＝ｋ［ＮａＣｌＯ］［アミド］　（１）

ここで、ｖは、塩素化反応速度であり、ｋは、速度定数であり、ｔは、反応継続時間である。

【０１９５】

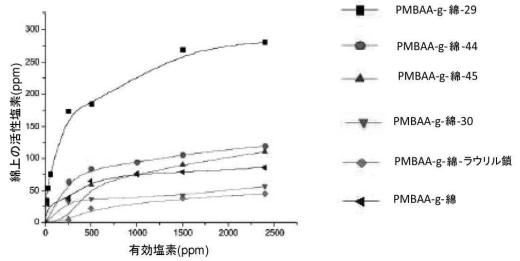
[00195]塩素化のためのＮａＣｌＯは過剰にあるので、ｋ［ＮａＣｌＯ］は、定数ｋ’と考えることができる。式１を積分すると、式２が得られる。

ｌｎ｛［アミド］$_t$／［アミド］$_0$｝＝－ｋ’ｔ　（２）

ここで、［アミド］$_t$は、反応時間ｔでのアミド濃度であり、［アミド］$_0$は、綿上ヒダントインの合計アミド（グラフト百分率１．１％から算出することができる）であり、ｋ’＝ｋ［ＮａＣｌＯ］である。クリック連結反応の収率は、１００％と考え、ｔは、１８００秒であった。したがって、式２のｋ’は、有効塩素（［ＮａＣｌＯ］）が５００ｐｐｍ～２４００ｐｐｍの間であったときに得られた活性塩素レベル（グラフ２）に基づき、表６に示すとおりに計算できるはずである。

【数４】

グラフ２：ＮａＣｌＯ溶液中の有効塩素に対する塩素化の進捗。反応継続時間：３０分。



【表７】

表6.改変綿サンプルの塩素化の速度定数(k)

改変綿	PMBAA-g-綿	PMBAA-g-綿-44	PMBAA-g-綿-29	PMBAA-g-綿-30	PMBAA-g-綿-45
速度定数 (k, L.mol^{-1}.s^{-1})	7×10^{-5}	1×10^{-4}	4×10^{-4}	7×10^{-5}	2×10^{-4}

【０１９６】

[00196]ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９のｋ（ｋ（２９））は、すべてのサンプルの中で最も高かった。ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９の塩素化は、２９の正電荷と、負電荷を

62

有する塩素化種ＣｌＯ$^-$とが引き合うために、はるかに速い速度で進行した。しかし、同様に負電荷を有するＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－３０は、Ｎ－クロラミンに変換されうるアミド結合を同じく有するＰＭＢＡＡ－ｇ－綿と比べて、同等のｋしか示さず、活性塩素投入量が少なくさえあった（グラフ２に示すとおり）。これはおそらく、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－３０の疎水性が増し、また導入されたドデシル鎖の立体障害が、アミドの塩素化の遷移状態であると提唱されている、アミド水素と次亜塩素酸塩酸素間の水素結合の形成を妨げるためであった。この仮説を試すために、本発明者らは、引き続いてラウリルアジドを調製し、この長鎖アジドを「クリック」化学法によってＰＭＢＡＡ－ｇ－綿に結合させた。ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－ラウリル鎖と称した、得られた綿サンプルへの活性塩素投入量も、次亜塩素酸ナトリウム溶液の有効塩素の関数としてプロットした（グラフ２）。ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－ラウリル鎖への活性塩素投入量は、有効塩素の全範囲（２５０～２５００ｐｐｍ）にわたって、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿及びＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－３０のどちらよりも低かった。これにより、長いアルキル鎖は、ＰＭＢＡＡの非環式アミド又はＤＭＨの環式アミドの塩素化を遅らせることが確認された。加えて、有効塩素が５００ｐｐｍを越えたとき、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９への合計活性塩素投入量が、他のすべての改変綿布の投入量の２倍を上回ったことも注目に値し、正電荷中心が、より急速な塩素化だけでなく、より高い平衡活性塩素投入量の一助にもなったことを意味している。

【０１９７】

[00197]興味深いことに、カチオン性荷電中心は、改変綿サンプルにおける塩素化動態と平衡活性塩素投入量の両方にプラスに貢献することがわかった。こうした発見は、より強力な広域スペクトル抗菌活性を有する新規の殺生剤の設計及び合成の基礎をなす指針となる。

【０１９８】

[00198]この研究は、より良好な抗菌効力が、活性塩素投入量のより少ない綿布及びＰＥＴ布から得られ、交差感染を減らすための健康管理の場面で布を使用するとき、皮膚刺激などの有害作用の懸念を最小限にすることができるため、臨床適用分野でも重要となる。同様に重要なことに、非常に希釈された次亜塩素酸ナトリウム（１０ｐｐｍ）から確実な（ｐｏｓｉｔｉｖｅ）塩素原子を獲得することにおける改変綿サンプル（ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９）の能力により、殺生物特性を活性化するための塩素漂白剤の使用による環境負荷が軽減される、すなわち、Ｎ－クロラミン系殺生剤をより広く使用して感染性細菌と闘うことが可能になる。

【０１９９】

実施例２２：改変ＰＥＴ及び綿サンプルの抗菌査定－誘導体２９及び３０

試験培養物：

63

[00199]塩素化ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ－（４４、２９、３０、４５）の抗菌試験は、本発明者らの以前の報告（Ｔｏｗｎｓｅｎｄら、Ｍｅｄ．Ｊ．Ａｕｓｔｒａｌｉａ２（１９８３）３１０）に従って、ＭＤＲ大腸菌の臨床分離菌（＃７００９４）に対して実施した。塩素化ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－（４４、２９、３０、４５）の抗菌特性は、ＭＤＲ大腸菌（＃７００９４）及びＨＡ－ＭＲＳＡ（＃７７０９０、医療関連）の臨床分離菌それぞれに対して調べた。

【０２００】

方法：

[00200]クリック改変布であるＰＭＢＡＡ－ｇ－綿（４４、２９、３０、４５）を４つの小片（直径＝４．８ｃｍ）にまず切断し、そのうちの２片を一緒に滅菌容器に入れた。

次いで０．５ｍＬの細菌懸濁液（10^6～10^7 ＣＦＵ／ｍＬ）をこれら２片の布の表面に載せ、同一の布の別の２片でサンドイッチ状に挟んだ。直ちに、別の０．５ｍＬの細菌懸濁液を布の組全体に分配した。所定の接触時間経過後、０．０３％チオ硫酸ナトリウム溶液１００ｍＬを容器に加えて、いかなる活性塩素も中和した。次いで、混合物を２分間激しく振盪した後、５分間超音波処理した。混合物から一定分量の溶液を取り出し、次いで段階希釈し、各希釈物１００μＬを栄養寒天平板に載せた。同じ手順を、漂白した未処理綿及び漂白したＰＭＢＡＡ－ｇ－綿にも適用した。３７℃で２４時間インキュベートした後、寒天平板上の生存細菌コロニーをカウントした。細菌の減少を次式に従って報告する。

細菌の低減百分率（％）＝（Ａ－Ｂ）／Ａ×１００

対数低減＝Ｌｏｇ（Ａ／Ｂ）

ここで、Ａは、漂白した未処理綿からカウントされた細菌の数であり、Ｂは、改変綿布からカウントされた細菌の数である。

【０２０１】

[00201]ＰＥＴの場合では、布をより小さい２片（直径＝２．４ｃｍ）に切断した。小片の一方を滅菌容器に入れ、10^7 ＣＦＵ／ｍＬのＭＤＲ大腸菌を含有する水性懸濁液６０μＬを布の表面に載せた。次いで、同一の布の別の一片を使用して、布を「サンドイッチ」状にした。滅菌した５０ｍＬのビーカーをこれら２片の布の上部に載せ、十分な接触を確保した。５分間接触させた後、「サンドイッチ」全体を１．０％チオ硫酸ナトリウム水溶液１０ｍＬに浸して、布上の活性塩素を失活させた。得られた混合物を、次いで２分間激しく振盪した後、一定分量（１００μＬ）の溶液を取り出し、次いで段階希釈した。

各希釈物１００μＬを栄養寒天平板に載せた。同じ手順を対照としての塩素化未処理ＰＥＴにも適用した。３７℃で２４時間インキュベートした後、寒天平板上の生存細菌コロニーをカウントした。細菌の減少を、上の式に

64

従って報告する。

【０２０２】

[00202]非接触死滅試験を以下のプロトコールに従って実施した。塩素化綿及び塩素化ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９を小片に切断し、それぞれナイロン袋に入れてシールした。綿布を収容する袋を１０ｍＬのＰＢＳ（０．０５Ｍ、ｐＨ７．０）に浸漬し、継続的にボルテックス振盪した。５分及び１０分の所定の時間に、ナイロンフィルター膜を備えたシリンジ（０．４５μｍ、Ｆｉｓｈｅｒ）で２．０ｍＬの一定分量を取り出し、０．５ｍＬの細菌懸濁液（10^5～10^6 ＣＦＵ／ｍＬ）と共に混合した。混合物を５分間放置した後、１２．５ｍＬの０．０３％チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、「遊離した」活性塩素を失活させた。その後、細菌懸濁液を段階希釈し、得られる各希釈液１００μＬを栄養寒天平板に載せた。３７℃で２４時間インキュベートした後、平板上の生存細菌コロニーをカウントした。

【０２０３】

結果：

塩素化ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ－（４４、２９、３０、４５）

[00203]本発明者らは、改変ＰＥＴサンプルを調べるのに、１種類のＭＤＲ－大腸菌株（＃７００９４）を選択した。表７に、「クリック」改変ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴのＭＤＲ大腸菌（＃７００９４）に対する抗菌成果の概略を述べる。

【表８】

表7.「クリック」連結改変後のPMBAA-PETの抗菌効力

改変PETサンプル	活性塩素 (ppm)	MDR大腸菌(#70094)の低減[a]	接触角 (塩素化後)
PET	0	0	122±8.1
PMBAA-PET	132±23	0	106.4±7.3
PMBAA-PET-44	427±19	46.4±0.5%	90.8±5.6
PMBAA-PET-29	433±23	99.8±0.1%	UD[b]
PMBAA-PET-30	434±25	23.2±2.5%	107.1±4.1
PMBAA-PET-45	423±31	43.7±2.9%	78.1±10.1

[a] 接種物濃度は、1.02×10^7CFU/mLとし、5分の接触時間後の低減%。
[b] 検出不能(あまりに親水性のため検出不能)

【０２０４】

[00204]種々のヒダントイン誘導体（４４、２９、３０及び４５）とクリックされたＰＭＢＡＡ－ＰＥＴサンプルに、同様の量の活性塩素（４３０ｐｐｍ程度）を投入した。ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ－２９は、２９に存在するカチオン電荷のためである可能性のある、最高の抗菌効力を示した。しかし、Ｎ－クロラミン及び長鎖ＱＡＣの両方の部分を有するＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ－３０では、すべ

65

てのクリックサンプルの中で最低の効力である２３．２％の細菌低減しか実現されなかった。これは、思いがけないことであり、本発明者らは、接触角の測定を行うことにした。ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ－３０は、ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴと同様に、依然として全く疎水性であり、接触角は１０７．１±４．１℃である。ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ－３０サンプルの表面エネルギーは、細菌懸濁液をその表面に十分に広げるほど高くない。抗菌試験では、細菌懸濁液が間にサンドイッチ状に挟まれている布集成体の上部に滅菌ビーカーを載せて、密接な接触が起こりやすくしても、細菌懸濁液の微細なビーズが疎水性表面上に依然として存在して、接触死滅過程を妨げている可能性があった。

しかし、ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ－２９などのより親水性のサンプルについては、細菌懸濁液が、分配された直後に表面全体に広がることができた結果、固定された殺生剤との十分な接触が確保された。したがって、すべてのサンプルの殺生物抗力の差は、その親水性の差及び表面電荷（陰性、中性、及び陽性）によって複雑になる。殺菌強度の順序：ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ－２９＞ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ－４４＞ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ－３０は、接触角（検出不能、９０．８±５．６、及び７８．１±１０．１）によって表されるその親水性に対応する。本発明者らは、ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ－２９がすべてのサンプルの中で最も強力な殺生物効力を示すことをはっきりと知ることができても、ＰＭＢＡＡ－ＰＥＴ－２９のカチオン中心がその殺生物効力に及ぼす影響について、説得力のある結論を導くことができていない。基材の疎水性が抗菌効力に及ぼす影響を排除するために、親水性綿基材にグラフトした誘導体４４、２９、３０、及び４５を試験した。

【０２０５】

ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－（４４、２９、３０、４５）グラム陰性活性

[00205]十分な接触時間（１２０～１８０分）が与えられると、４８ｐｐｍ程度の少ない活性塩素の綿布において、ｋ－１２大腸菌の対数低減は５となった（Ｌｉら、Ｉｎｄ．Ｅｎｇ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．４８（２００９）６１３）。綿サンプルの抗菌効力の差は、長時間の接触が割り当てられた場合、区別できない場合がある。また、モデル研究によれば、カチオン性荷電中心は、専ら細菌の急速な死滅に寄与する。したがって、短時間の接触（すなわち５分）を抗菌試験において採用した。ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿サンプルにおいて、５分以内の接触では、ＭＤＲ大腸菌（＃７００９４）のごくわずかな低減パーセントしか認められなかった（表８）。

【表９】

66

表8. MDR大腸菌#700094に対する改変綿布の抗菌効力

改変綿サンプル	活性塩素 (ppm)	MDR大腸菌(#70094)の減少[a] 低減百分率	Log_{10}低減
綿	0	0	0
PMBAA-g-綿	51±5	5.1±0.8%	0.02
PMBAA-g-綿-**44**	120±8	22.2±3.3%	0.11
PMBAA-g-綿-**29**	152±12	89.7±3.3%	1
PMBAA-g-綿-**29**	35±3	37.8±5.3%	0.21
PMBAA-g-綿-**45**	107±2	18.9±3.3%	0.09
PMBAA-g-綿-**30**	55±6	28.3±3.4%	0.14

[a] 接種物濃度は2.12×10^{5}CFU/mLとし、接触時間は5分とした。

【０２０６】

[00206]この発見は、ｔ－ブチルアクリルアミドグラフト綿が、容易に塩素化することもできなければ、有効な殺生物効力も示し得なかったという以前の発見（Ｌｉら、Ｉｎｄ．Ｅｎｇ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．４８（２００９）６１３）と一致する。その理由は、Ｎ－Ｃｌ構造に近接するメチル置換によって、Ｎ－Ｃｌ殺生剤から細菌上の生物受容体への有効な塩素移動が妨げられるためである。表８に示すとおり、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－４４の殺生物効力は、（３５±３ｐｐｍの活性塩素を有する）ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９の殺生物効力に対して、後者の活性塩素がはるかに低かったときでさえ（１２０に対して３５ｐｐｍ）、半分程度であった。これにより、カチオン性荷電中心の、Ｎ－クロラミンの殺生物効力に対する増進効果が確認された。ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－４５は、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－４４と同等の効力しか示さず、負電荷の殺生物効果への寄与がごくわずかであるか、又は存在しないことが示された。

【０２０７】

[00207]塩素化ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９の殺菌活性の有意な向上を考慮に入れて、本発明者らは、図４に示すとおりの考えられる増進機序を提案した。大腸菌細胞は、厚さ１～３μｍのリポ多糖層で覆われており、したがって負電荷を有する。負電荷を有する殻は、静電的相互作用によって２９のカチオンに捕らえられると、Ｎ－クロラミンから細胞生物受容体への酸化的塩素移動が促進され、細菌を死なせることができる。ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－３０は、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－４４又は４５の活性塩素の半分であっても、５分以内の接触で、それ以上ではないにしても同等の殺生物効力を示した。しかし、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９と比べると、増進効果は、それほど著しくない。長いアルキル鎖によって、Ｎ－クロラミン構造上にあるカチオン性中心と負電荷を有する大腸菌細胞間の静電的相互作用が遮られると推論される。接触時間が短すぎるために、ＱＡＣ部分による「泡破裂（ｂｕｂｂｌｅ　ｂｕｒｓｔｉｎｇ）」作用は完了しなかった。実験条件下において、抗菌ＱＡＣとＮ－クロラミ

67

ンとには、互いに共有結合しているときでさえ、相乗的な細菌死滅は見出されない。

【０２０８】

[00208]カチオン性荷電中心がＮ－クロラミンの殺生物効力を増進しうるという発見は、実用上重要である。以前の調査において、活性塩素投入量が１１００ｐｐｍである、ジメチロールジメチルヒダントイン処理した綿布によって、８週齢の雄ニュージーランドウサギの素肌において、４時間の皮膚接触後に、いかなる紅斑又は浮腫も生じなかったことが示されているとしても、皮膚と密に接触させて使用できるようになる前に、Ｎ－クロラミン改変布の安全性及び忍容性についてより多くの証拠が必要である。これに関連して、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９の場合のように、より少ない活性塩素投入量でより強力な抗菌活性を提示することが望ましい。ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９上の３３ｐｐｍの活性塩素が、公共の水泳プール（２～５ｐｐｍ）と同様のレベルのものである、有効塩素がわずか１０ｐｐｍのＮａＣｌＯ塩素化溶液を使用して実現されたことは、注目すべきである。ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９の殺生物機能は、容易に活性化されて、自己消毒性となり、手術衣、看護師のユニフォーム、病院のプライバシー保護カーテンなどの状況において有用となりうることが示唆される。

【０２０９】

死滅機序の確認

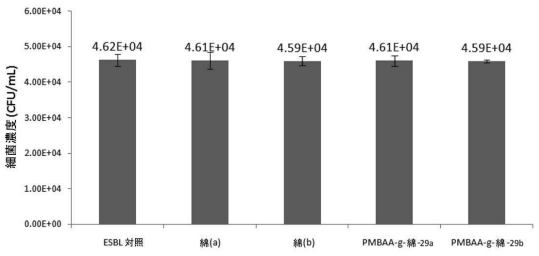
[00209]アミドＮ－クロラミンの解離定数は、10^{-9}未満であるので（Ｑｉａｎら、Ｊ．Ａｐｐｌ．Ｐｏｌｙｍ．Ｓｃｉ．８９（２００３）２４１８）、その殺生物機能は、直接接触方式で進行すると考えられている（Ｗｉｌｌｉａｍｓら、Ａｐｐｌ．Ｅｎｖｉｒｏｎ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．５４（１９８８）２５８３）。未固定又は固定後のＮ－Ｃｌ型の２９については、Ｎ－Ｃｌの性質は、４４のＮ－Ｃｌと同一である。図４に示すとおりの非接触死滅機序をさらに確認するために、本発明者らは、非接触死滅試験を設計した。

【０２１０】

[00210]塩素化綿及び塩素化ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９を、５分及び１０分間のボルテックス撹拌条件下で、ＰＢＳ（０．０５Ｍ、ｐＨ７．０）にまず懸濁させた。次いで、抽出緩衝液をシリンジフィルター膜を介して濾過し、細菌懸濁液に加えた。生存細菌コロニーをカウントすると、以下に示すとおり、ほぼ一定の細菌濃度が得られた。

【数５】

68



対応する綿サンプルのソーキング溶液と接触後のＭＤＲ大腸菌細菌濃度。（ａ）綿布をＰＢＳ中で５分間振盪した。（ｂ）綿布をＰＢＳ中で１０分間振盪した。

【０２１１】

[00211]ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９が細菌懸濁液と直接接触していなかったとき、細菌死滅は観察されなかった。Ｎ－クロラミンと細菌の接触が微生物の不活化に不可欠であることが示され、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９による細菌死滅の向上について提案する機序（図４）が裏付けられた。

【０２１２】

グラム陽性活性

[00212]これらの改変綿布をグラム陽性細菌の医療関連（ＨＡ）ＭＲＳＡ＃７７０９０でも調べた。表９に示すとおり、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－４４及びＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－４５は、試験した細菌について同様の低減パーセント：７５．０％及び８２．３％を示した。ここでも、負電荷によるＮ－クロラミンの殺生物機能への寄与が、ごくわずかしかないことが示された。１４１±８ｐｐｍの活性塩素を有するＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９によって、６．３の対数低減が実現された。３３±５ｐｐｍの活性塩素投入量でのＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９による７６．５％の細菌減少は、２倍あまりの活性塩素濃度（それぞれ８０±１４ｐｐｍ及び８４±１ｐｐｍ）を有するＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－４４及びＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－４５の細菌減少と同等であった。

【表１０】

表9．MRSA#77090に対するグラフト綿布の抗菌効力

改変綿サンプル	活性塩素 (ppm)	MRSA(#77090)の減少[a] 低減百分率	Log_{10}低減
綿	0	0.0%	0
PMBAA-g-綿	66±3	27.2±2.8%	0.02
PMBAA-g-綿-44	80±14	75.0±1.7%	0.6
PMBAA-g-綿-29	141±8	100.0%	6.3
PMBAA-g-綿-29	33±5	76.5±3.7%	0.63
PMBAA-g-綿-45	84±1	82.3±1.0%	0.75
PMBAA-g-綿-30	59±4	26.0±3.7%	0.11

a．接種物濃度は2.0×10^{6}CFU/mLとし、接触時間は5分とした。

【０２１３】

[00213]Ｓｏｎｏｈａｒａ及び同僚ら（Ｓｏｎｏｈａｒａら、Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｃｈｅｍ．５５（１９９５）２７３）は、一定範囲のｐＨ及びイオン強度で、培地中の大腸菌及び黄色ブドウ球菌の電気泳動移動度を研究した。Ｏｈｓｈｉｍａ及びＫｏｎｄｏ（Ｏｈｓｈｉｍａら、Ｊ．Ｃｏｌｌｏｉｄ Ｉｎｔｅｒｆａｃｅ Ｓｃｉ．１

69

３０（１９８９）２８１）が生体細胞について導いた移動度の式に基づき、Ｓｏｎｏｈａｒａは、電気泳動移動度結果から２つのパラメータ：細菌表面の電荷密度及び表面層における液体流動に対する抵抗を抽出した。黄色ブドウ球菌と比べて、大腸菌細胞の表面は、より負に帯電し、より硬質である、すなわち、表面層における液体流動に対する抵抗がより強い。黄色ブドウ球菌細胞上の負電荷の数密度（ｐＨ＝７で０．０２５m^{-3}）は、大腸菌細胞（ｐＨ＝７で０．１４５m^{-3}）よりはるかに低いので（Ｓｏｎｏｈａｒａら、Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｃｈｅｍ．５５（１９９５）２７３）、黄色ブドウ球菌の死滅における正電荷の寄与は、大腸菌の場合ほど明白でなかった。同じ理由で、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－３０の抗菌性能がそれほど有効でないことの説明もつく。正電荷の寄与が少なくなったとき、疎水性アルキル鎖によるマイナスの影響力によって、その影響は拡大された。したがって、大腸菌の減少の場合とは異なり、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－３０は、ＭＲＳＡの不活化において、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－４４及び－４５より有効性が低いとさえ思われた。

【０２１４】

[00214]ＭＤＲ大腸菌及びＨＡ－ＭＲＳＡに対する抗菌研究に基づき、２９のカチオンは細菌死滅に大いに寄与したが、４５のアニオンは寄与せず、抗菌性ＱＡＣとＮ－クロラミンの相乗効果は見出されなかったという同じ結論を導くことができた。ＱＡＣの長いアルキル鎖は、それどころか、抗菌効力のマイナスの一因となった。

【０２１５】

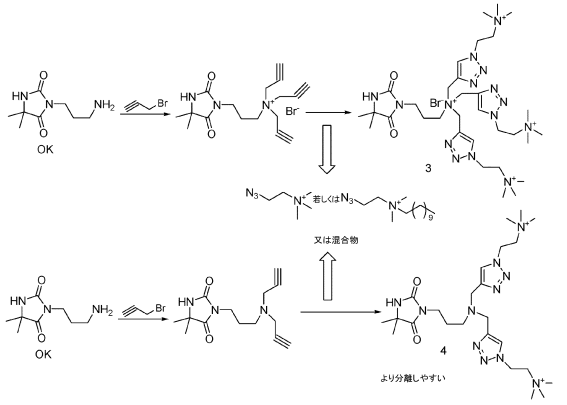
[00215]抗菌活性向上の機序は、以下のとおりに提案された。すなわち、ＰＭＢＡＡ－ｇ－綿－２９のカチオンは、反対の電荷の静電気引力によって、負電荷を有する細菌細胞を捕らえやすくし、したがって、Ｎ－クロロヒダントインから細胞生物受容体への酸化的塩素移動を促進して、細菌を死なせる（図４）。この仮説に基づけば、２つ以上のカチオンが分子２９に導入されれば、抗菌活性がさらに向上する可能性もありうる。本発明者らは、そのような新しい生成物並びに２９が、多くの慢性感染症及び環境汚染を引き起こしかねない、重要な微生物生活形態である生物膜に挑むための良好な候補であると考えている。

実施例２３：「クリック可能な」誘導体－誘導体４０、４１、４２及び４３を使用しての分枝類似体の合成

【化６５】

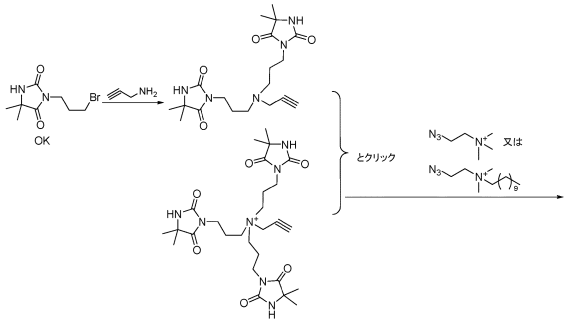
70

a)



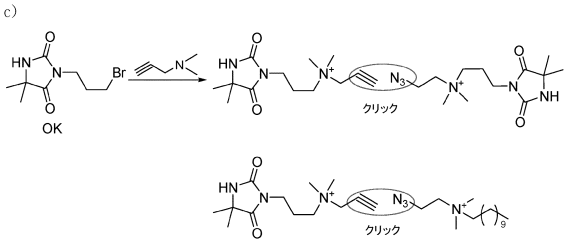
【化６６】

b)



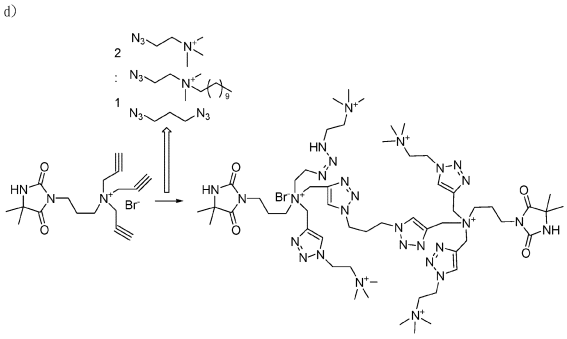
【化６７】

c)



【化６８】

d)



【０２１６】

[00216]本明細書で参照文献として引用したすべての特許、特許出願、刊行物、及びデータベース登録項目の開示は、そうした個々の特許、特許出願、刊行物、及びデータベース登録項目が参照により援用されることを詳細且つ個々に示したのと同程度に、その全体が参照により本明細書に詳細に援用される。

【０２１７】

[00217]本発明について、ある特定の詳細な実施形態に

即して述べてきたが、当業者には、本発明の真意及び範囲から逸脱することなく、その種々の変更形態が明らかとなろう。当業者に明らかとなるであろうそうしたすべ

【図１】

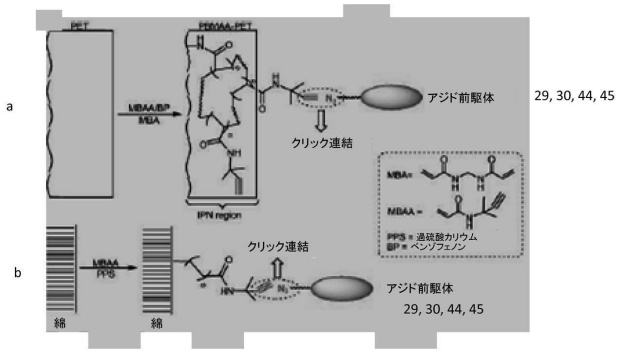


Fig. 1

ての変更形態は、以下の請求項の範囲内に含まれるものとする。

【図２】

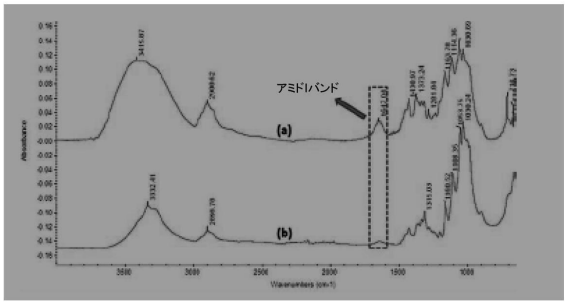


Fig. 2

【図３】

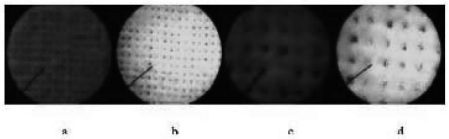


Fig. 3

【図４】

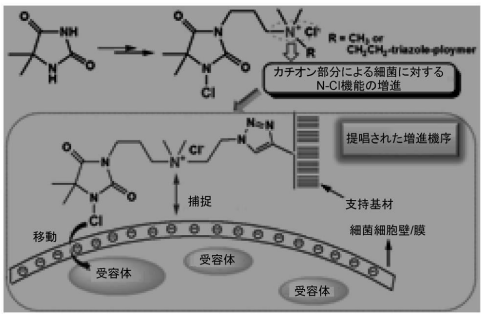


Fig. 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2013/000491

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: ***C07D 403/12*** (2006.01), ***A01N 43/50*** (2006.01), ***A01N 43/647*** (2006.01), ***A01P 1/00*** (2006.01), ***C07D 233/72*** (2006.01), ***C07D 233/82*** (2006.01)
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC: ***C07D 403/12*** (2006.01), ***A01N 43/50*** (2006.01), ***A01N 43/647*** (2006.01), ***A01P 1/00*** (2006.01), ***C07D 233/72*** (2006.01), ***C07D 233/82*** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
Totalpatent using search terms: halamine, imide halamine, amide halamine, amine halamine, hydantoin, oxazolidinone, imidazolidinone and biocidal and Canadian Patent Database and STN.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FRANCAVILLA C. et al. "Novel-N-Chloroheterocyclic Antimicrobials" Bioorg. Med. Chem. letters vol. 21, 2011 pp 3029-3033 (see entire document, formulas 7, 8, 33, 42, 61 and 62 and Table 1 and Table 2)	1-16, 21, 22, 25, 29-31, 38
X	LOW E. et al. "Structure Stability/activity Relationship of Sulfone Stabilized N,N-Dichloroamines" Bioorg. Med. Chem. letters vol 21, 2011 pp 3682-3685 (see entire document, formulas 4, 8 and 12 and Table 1)	1, 11, 12, 30, 31, 38
X	CA2814378A1 (JAIN et al.) 26 April 2012 (26-04-2012) (see entire document)	1-8, 10-22, 30, 31, 38
X	CA2741660 (JAIN et al.) 14 May 2010 (14-05-2010) (see entire document)	1-3, 5-25, 29-31, 38
X	US4073926 (SONNTAG et al.) 14 February 1978 (14-02-1978) (see entire document, examples 1 and 2 and claims)	23-25, 29-31, 38
X	US4073924 (SONNTAG et al.) 14 February 1978 (14-02-1978) (see compound of formula (VI))	23-25, 29-31

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 July 2013 (31-07-2013)	28 August 2013 (28-08-2013)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476	Authorized officer Gérald McManus (819) 956-6126

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009) Page 3 of 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/CA2013/000491

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP0328697A1 (AKABANE et al.) 23 August 1989 (23-08-1989) (see compound of formula I and page 15, lines 1-45)	1-4, 11, 12, 30, 31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2013/000491

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2814378A1	26 April 2012 (26-04-2012)	AU2011317223A1	23 May 2013 (23-05-2013)
		SG189857A1	28 June 2013 (28-06-2013)
		US2012129793A1	24 May 2012 (24-05-2012)
		WO2012054521A2	26 April 2012 (26-04-2012)
		WO2012054521A3	19 July 2012 (19-07-2012)
		WO2012054521A8	30 August 2012 (30-08-2012)
CA2741660A1	14 May 2010 (14-05-2010)	CA2741660A1	14 May 2010 (14-05-2010)
		EP2341777A1	13 July 2011 (13-07-2011)
		EP2341777A4	11 July 2012 (11-07-2012)
		JP2012511504A	24 May 2012 (24-05-2012)
		US2010137349A1	03 June 2010 (03-06-2010)
		WO2010054009A1	14 May 2010 (14-05-2010)
US4073926A	14 February 1978 (14-02-1978)	DE2744353A1	13 April 1978 (13-04-1978)
		FR2366283A1	28 April 1978 (28-04-1978)
		FR2366283B1	06 March 1981 (06-03-1981)
		GB1583905A	04 February 1981 (04-02-1981)
		JPS5346978A	27 April 1978 (27-04-1978)
		US4073924A	14 February 1978 (14-02-1978)
		US4073927A	14 February 1978 (14-02-1978)
US4073924A	14 February 1978 (14-02-1978)	DE2744353A1	13 April 1978 (13-04-1978)
		FR2366283A1	28 April 1978 (28-04-1978)
		FR2366283B1	06 March 1981 (06-03-1981)
		GB1583905A	04 February 1981 (04-02-1981)
		JPS5346978A	27 April 1978 (27-04-1978)
		US4073926A	14 February 1978 (14-02-1978)
		US4073927A	14 February 1978 (14-02-1978)
EP0328697A1	23 August 1989 (23-08-1989)	DE3731506A1	24 March 1988 (24-03-1988)
		JPH093020A	07 January 1997 (07-01-1997)
		JPS649298A	12 January 1989 (12-01-1989)
		JPH0753520A	28 February 1995 (28-02-1995)
		JP2609996B2	14 May 1997 (14-05-1997)
		JPS63270800A	08 November 1988 (08-11-1988)
		JPH0813996B2	14 February 1996 (14-02-1996)
		US4820437A	11 April 1989 (11-04-1989)
		US4931562A	05 June 1990 (05-06-1990)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｄ 233/72	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	233/72	
Ｃ０８Ｌ 67/02	*(2006.01)*	Ｃ０８Ｌ	67/02	
Ｃ０８Ｌ 1/00	*(2006.01)*	Ｃ０８Ｌ	1/00	
Ｃ０８Ｋ 5/3472	*(2006.01)*	Ｃ０８Ｋ	5/3472	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(72)発明者 リウ, ソン
カナダ, マニトバ アール３ティー ５ヴィ４, ウィニペグ, フリードマン クレセント １８１, ドレイク センター ６３１, ケア オブ ユニヴァーシティー オブ マニトバ

Ｆターム(参考) 4H011 AA01 AA02 BB09 BB23 DA13 DA23 DE17
4J002 AB011 CF061 EU166 GB01